

Université de Montréal

Évaluation des interrelations entre la qualité du sommeil, la douleur et l'analgésie

par

Isabelle Raymond

Département d'anesthésiologie

Faculté de Médecine

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Philosophiae Doctor (Ph.D.)
en Sciences Biomédicales

Avril, 2004

© Isabelle Raymond, 2004



W
4
U58
2005
v.063

Direction des bibliothèques

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée:

Évaluation des interrelations entre la qualité du sommeil, la douleur et l'analgésie

Présentée par:
Isabelle Raymond

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes:


président-rapporteur


directrice de recherche


membre du jury


examineur externe


représentant du doyen de la FES

Thèse acceptée le :

24 / 01 / 05

SOMMAIRE

Les études ici présentées se situent dans le cadre d'un programme de recherche qui a débuté à la maîtrise et qui porte sur la qualité du sommeil chez des patients brûlés traités en milieu hospitalier en relation avec les douleurs ressenties. La première étude vise à identifier à l'aide de mesures objectives la nature et la sévérité des perturbations du sommeil chez les patients hospitalisés pour brûlures, ainsi qu'à étudier leurs relations avec l'intensité des douleurs ressenties et la médication analgésique administrée. Les résultats de cette étude ont confirmé à l'aide de mesures actigraphiques que les patients brûlés voient leur sommeil perturbé durant leur séjour hospitalier. Les résultats ont aussi révélé qu'un mauvais sommeil, défini en termes de durée et de fragmentation, était en mesure de prédire des douleurs plus intenses, ainsi que l'utilisation de doses plus importantes d'opioïdes. De plus, les relations inverses étaient significatives, c'est-à-dire, l'intensité de la douleur et des doses élevées d'opioïdes étaient en mesure de prédire une nuit de mauvais sommeil. Dans les jours suivant la survenue des brûlures, il semble que ces interrelations se développent en un cercle vicieux tel qu'observé fréquemment chez des souffrants chroniques. La seconde étude propose d'examiner plus spécifiquement les effets de la morphine sur la structure du sommeil chez des sujets sains. Les résultats ont montré que des doses de morphine utilisées en clinique entraînaient une modification au niveau de l'architecture du sommeil avec une réduction de sommeil lent profond et une diminution de la durée du sommeil paradoxal (SP), du nombre de période de SP, et de la densité des mouvements oculaires rapides durant le SP. Toutefois, les résultats indiquent que l'administration aiguë de morphine avant et durant le sommeil ne

semblait pas influencer les paramètres de l'éveil, incluant les réveils et les micro-éveils chez des jeunes adultes en santé. La troisième étude est une revue de la littérature qui présente, décrit et résume les caractéristiques et les problèmes de douleurs engendrés par des brûlures sévères, et discute ensuite ^{OK} de la nature des perturbations de sommeil observées, et de leurs relations avec l'intensité de la douleur des patients brûlés.

Ensemble, ces études suggèrent que la douleur et la médication analgésique affectent la qualité du sommeil. Elles soulignent également l'importance de développer de meilleures thérapies pharmacologiques et non-pharmacologiques pour traiter les perturbations de sommeil et pour réduire la douleur des patients brûlés hospitalisés

Mots clés : sommeil, douleur, opioïdes, analgésie, brûlures, actigraphie, morphine.

SUMMARY

The studies presented in this thesis are part of a research program that began during the Masters program. This work pertains to quality of sleep and its relationship to pain intensity in hospitalized burn patients. The first study was designed to objectively measure sleep disturbances using actigraphy in hospitalized burn patients and further evaluate their relationships with pain intensity and administered analgesic medication. Results of this study support previous findings that subjective sleep quality following burn injuries is poor. Further, results showed significant temporal relationships between sleep, pain and analgesic medication such that a night of poor sleep was followed by a significantly more painful day, and higher opioid intake. Also, high levels of pain and analgesic medication during the day were both significant predictors of poor sleep on the following night. Indeed, within a few days following burn injuries, it would seem that these interrelationships develop into a vicious cycle that is often observed in chronic pain patients. The purpose of the second investigation was to evaluate the effects of acute clinical doses of morphine on sleep in healthy young adults. Results revealed that morphine altered sleep architecture by an important decrease in slow-wave sleep. REM sleep alterations included reductions in REM periods, duration and density, while other sleep and respiratory variables were similar across experimental conditions. The last manuscript consists of a review paper in which we present a description of the various characteristics of burn pain, as well as numerous problems brought on by severe burns. This section is followed by a discussion on the nature of observed sleep disturbances and their relationship with pain intensity in these particularly suffering patients. Together, these papers suggest

that both pain and analgesic medication affect sleep quality, and further underline the importance in developing optimal pharmacological and non-pharmacological measures to treat sleep disturbances and to reduce pain in hospitalized burn patients.

Key words : sleep, pain, opioids, analgesia, burns, actigraphy, morphine.

TABLES DES MATIÈRES

Sommaire	iii
Summary.....	v
Table des matières	vii
Liste des tableaux	xi
Liste des figures.....	xii
Liste des abréviations	xiii
Dédicace	xv
1. INTRODUCTION GÉNÉRALE	1
2. RECENSION DE LA LITTÉRATURE	4
2.1. Définitions de la douleur et du sommeil.....	4
2.1.1. Définition de la douleur	4
2.1.2. Définition sommeil	6
2.2. Les interrelations entre le sommeil et la douleur.....	7
2.2.1. Effets de la douleur sur le sommeil	7
2.2.1.1. Études expérimentales chez l'humain.....	7
2.2.1.2. Études chez les animaux	10
2.2.2. Mécanismes neurophysiologiques.....	11
2.2.2. Effets de la privation de sommeil sur les seuils de détection de la douleur	15
2.2.2.1. Études expérimentales chez l'humain.....	15
2.2.2.2. Études chez les animaux	18
2.2.2.3. Mécanismes physiologiques.....	19

2.2.3. Études cliniques portant sur le sommeil et la douleur chronique	22
2.2.4. Études cliniques portant sur le sommeil et la douleur aiguë.....	25
2.3. Les effets de la morphine sur le sommeil	33
2.3.1. Études chez l'humain.....	35
2.3.2. Études chez l'animal.....	38
2.4. Résumé de l'état des connaissances et rationnel du projet d'étude	44
3. OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES	46
3.1. Objectif de l'étude 1	46
3.2. Hypothèses de l'étude 1	46
3.3. Considérations méthodologiques pour l'étude 1	47
3.4. Objectifs de l'étude 2.....	50
3.5. Hypothèses de l'étude 2.....	51
4. MÉTHODOLOGIE ET RÉSULTATS	52
4.1. Premier article : Pain, Analgesia and Sleep Disturbances in Adults Hospitalized for Burn Injuries	53
4.1. Deuxième article : Acute Use of Morphine Perturbs Sleep Architecture in Healthy Young Adults	85
4.3. Troisième article : Relation sommeil - douleur: que peuvent nous apprendre les patients hospitalisés pour des brûlures?	108
5. DISCUSSION GÉNÉRALE.....	133
5.1. Résultats de l'étude 1	134
5.1.1. Qualité du sommeil durant l'hospitalisation.....	135

5.1.2. Interrelations entre la qualité du sommeil et l'intensité de la douleur	136
5.1.3. Interrelations entre la qualité du sommeil et la médication analgésique.....	138
5.2. Résultats de l'étude 2.....	142
5.2.1. Perturbations au niveau des stades de SLP et de SP	143
5.2.2. Perturbations au niveau des paramètres de l'éveil.....	147
5.3. Discussion et liens entre les deux études du programme	147
5.3.1. Implications cliniques	148
5.3.1.1. Traitements pharmacologiques	148
5.3.1.1.1. Les opioïdes	148
5.3.1.1.2. Les hypnotiques et sédatifs.....	150
5.3.1.2. Traitements non-pharmacologiques.....	152
5.3.2. Implications théoriques	153
5.4. Limites de l'étude	156
5.5. Études futures	162
6. RÉFÉRENCES	165
7. ANNEXES.....	xvi
7.1. Trajet de la périphérie aux centres supérieurs et composantes de la douleur	xvii
7.2. Mécanismes physiologiques et caractéristiques des stades de sommeil..	xx
7.3. Pharmacologie des opioïdes et mécanismes analgésiques.....	xxv
7.4. Modalité d'enregistrement, algorithme UCSD et actigrammes des sujets	

de l'étude 1	xxix
7.5. Description des statistiques de l'article 1	xxxii
7.6. Résultats des données subjectives du sommeil de l'étude 1	xxxv
7.7. Ordre des conditions expérimentales de l'article 2.....	xliii
7.8. Index de Qualité du sommeil de Pittsburg (IQSP 1.0)	xlvi
7.9. Accord des coauteurs et permission des éditeurs	l
7.10. Description de l'apport de chacun des coauteurs.....	lvii
7.11. Article de recherche rédigé durant le programme de maîtrise: Quality of sleep and its daily relationship to pain intensity in hospitalized adult burn patients.....	lix

LISTE DES TABLEAUX

- I** Résumé des perturbations du sommeil en situation clinique
- II** Résumé des effets de l'administration de morphine sur le sommeil.
- III** Pooled Descriptive Sleep Statistics¹
- IV** Total Percentage of Nighttime and Morning Awakenings¹
- V** Pain Intensity Levels and Medication Intake Pooled Throughout the Duration
of the Study¹
- VI** Results of Backward Approach Regression Analyses, with Sleep Measures as
Independent Variables¹
- VII** Results of Backward Approach Regression Analyses, with Pain and
Medication Measures as Independent Variables¹
- VIII** Selection criteria²
- IX** Major sleep and respiration variables presented as means \pm SEM²
- X** Classification et caractéristiques cliniques des brûlures selon la profondeur de
la blessure³

¹ Premier article

² Deuxième article

³ Troisième article

LISTE DES FIGURES

- 1 Daily Temporal Interrelationships Between Sleep, Pain and Medication ¹
- 2 Seven-day Actigraphic Recordings of a Burn Patient During Hospitalization ¹
- 3 Distribution of Sleep Stages Across Treatment Conditions ²

¹ Premier article

² Deuxième article

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Français:

ACT:	Actigraphie/phique
CPT :	Comportement
EEG :	Électroencephalographie/phique
EMG :	Électromyographiques
EOG :	Électrooculgraphiques
FTG :	Champs tegmentaires gigantocellulaires
LC :	Locus coeruleus
LDT :	Noyaux tegmentaires laterodorsaux
PPT :	Noyaux tegmentaires pédonculopontins
PS:	Perturbations de sommeil
PSG :	Polysomnographie/phique
mPRF :	Formation réticulée médiane pontique
NTS :	Noyau du tractus solitaire
RM :	Raphé magnus
SLP:	Sommeil lent profond
SNC :	Système nerveux central
SP:	Sommeil paradoxal
SPAG:	Substance grise périaqueducatale

Anglais:

Amean:	Mean Activity Levels
Ap/Hyp:	Apnea/Hypoapnea
AR:	Arousals
AW:	Awakenings
D5%:	Dextrose
ECG:	Electrocardiogram
EEG:	Electroencephalographic
EMG:	Electromyogram
EOG:	Electrooculogram
IV:	Intravenous
LAW:	Long Awakenings
MDAW:	Mean Duration of Awakenings
MDSEP:	Mean Duration of Sleep Episodes
MDLSE:	Mean Duration of Longest Sleep Episodes
NaCl:	Sodium Chloride
NREM	Non Rapid Eye Movement
NSAIDS:	Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs
PIM:	Proportional-Integrating Mode
PSQI:	Pittsburg Sleep Questionnaire Index
REM :	Rapid Eye Movement

SD:	Standard Deviation
SE:	Sleep Efficiency
SEM	Standard Error of Mean
SL:	Sleep Latency
SSS:	Sleep Stage Shift
SWS :	Slow Wave Sleep
TBSA:	Total Burnt Surface Area
TST:	Total Sleep Time
TWT:	Total Wake Time
UAR:	Upper Airway Resistance
VAS:	Visual Analogue Scale
VAT:	Visual Analogue Thermometer
WASO	Wake Time After Sleep Onset

DÉDICACE

I dedicate this thesis to my colleague, my friend, my husband Paul Shaw

Je dédie également cette thèse à mes parents Jacques et Patricia Raymond

Merci de tout mon cœur...

1. INTRODUCTION GÉNÉRALE

La douleur est l'une des principales causes des perturbations du sommeil (PS) observées en milieu médical. Près de 70% des patients souffrant de douleurs aiguës (brûlures, situation postopératoire) ou chroniques (neuropathies, céphalées, rhumatismes, lombalgies) signalent de telles perturbations (Wooten, 1994; Cohen et coll., 2000; Drewes et Arendt-Nielsen, 2001). D'un autre côté, il est aussi reconnu que la mauvaise qualité du sommeil peut augmenter l'intensité des douleurs rapportées (Moldofsky, 2001; Kundermann et coll., 2004). Malgré l'absence de lien causal établi, il apparaît que la relation entre la douleur et le sommeil est réciproque, puisque la présence de douleurs perturbe le sommeil et qu'un sommeil perturbé influence la perception de la douleur.

Le présent projet se situe dans le cadre d'un programme de recherche qui a débuté à la maîtrise et qui portait sur la qualité du sommeil chez des patients brûlés traités en milieu hospitalier en relation avec les douleurs ressenties. Dans une première étude (Raymond et coll., 2001), nous avons démontré des interrelations significatives entre l'intensité de la douleur et la qualité du sommeil telle que perçue par le patient selon des mesures subjectives. En effet, nous avons démontré que, dans la première semaine d'hospitalisation, la qualité du sommeil était en mesure de prédire l'intensité de la douleur durant la nuit et durant la journée du lendemain, et que l'intensité de la douleur durant la nuit permettait de prédire la qualité du sommeil la même nuit. Les résultats de cette étude ont aussi dévoilé des relations significatives positives entre la qualité du sommeil et des doses plus élevées d'analgésiques (*i.e.* morphine). En s'appuyant sur ces résultats, nous avons suggéré qu'afin d'assurer un

bon sommeil chez les patients brûlés hospitalisés, il était essentiel de soulager adéquatement leur douleur. Toutefois, il est généralement admis que la morphine perturbe le sommeil en qualité et en quantité.

Les deux études ici présentées se situent dans la continuité de ce programme de recherche et constituent la suite logique des travaux entrepris à la maîtrise. La première étude utilise un devis prospectif et vise à identifier à l'aide de mesures objectives la nature et la sévérité des perturbations du sommeil chez les patients hospitalisés pour brûlures, ainsi qu'à étudier leurs relations avec l'intensité de la douleur et la médication analgésique administrée. La seconde étude propose d'examiner plus spécifiquement les effets de la morphine sur la structure du sommeil chez des sujets sains. Cette thèse est présentée sous forme d'articles, les deux premiers relatant les résultats des études décrites précédemment, et d'un article de revue portant sur la douleur engendrée par des brûlures et des interrelations avec la qualité du sommeil.

2. RECENSION DE LA LITTÉRATURE

La revue de littérature susmentionnée présente, dans un premier temps, des évidences de lien étroit entre, d'une part, le sommeil et la douleur expérimentale chez l'humain ou l'animal et, d'autre part, le sommeil et la douleur en milieu clinique. Dans un deuxième temps, cette recension présente une revue sur les effets de la morphine chez l'humain et l'animal. Tout d'abord, les définitions de la douleur et du sommeil seront présentées.

2.1. Définitions de la douleur et du sommeil

2.1.1. Définition de la douleur

Selon l'*International Association for the Study of Pain* (IASP, 1986), la douleur correspond à « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite dans des termes évoquant une telle lésion ». Du stimulus douloureux initial au niveau périphérique jusqu'aux centres nerveux supérieurs, il se produit une série de réactions chimiques et électriques qu'on peut diviser en quatre étapes. Celles-ci sont la transduction sensorielle, la transmission de l'influx nerveux, la modulation et la perception de la douleur (Fields, 1987). Ces étapes sont décrites plus en détails dans l'annexe 7.1. Selon Marchand (1998), les différentes composantes de la douleur sont décrites en termes de: 1) la nociception (activité nerveuse engendrée par une stimulation potentiellement néfaste pour l'organisme), 2) la composante sensori- discriminative (description, intensité et localisation de la douleur), 3) la composante motivo-affective (réponse affective négative générée par la douleur ou par d'autres expériences

désagréables), et 4) la composante comportementale (manifestations verbales et non-verbales) (Loeser, 1980; Marchand 1998). Toutefois, il est important de noter la douleur ne provoque pas nécessairement des réactions affectives ou comportementales, et que les émotions et les comportements peuvent se manifester même en l'absence de douleur (Marchand, 1998).

Les douleurs sont souvent classifiées selon qu'elles sont aiguës ou chroniques. Une douleur aiguë a une durée limitée et on peut généralement l'associer à des stimulations dommageables pour les tissus (*e.g.*, brûlures) ou à certaines maladies. Les émotions qui lui sont associées sont habituellement l'anxiété, la peur et la crainte (Price 1999; Carr et Goudas, 1999; Bonica, 1979). On attribue souvent à la douleur aiguë un rôle de « signal d'alarme » afin d'assurer l'intégrité de l'organisme. Ainsi, on considère que la douleur aiguë est essentielle à notre survie et joue un rôle protecteur d'adaptation (IASP 1986; Bonica 1979). Ainsi, suite à une blessure, l'organisme entre généralement en repos et protège la partie corporelle blessée durant la période de guérison. Une douleur est par ailleurs définie comme chronique lorsqu'elle persiste au delà du délai de guérison habituel ou lorsqu'elle est associée à un désordre chronique pour lequel une guérison n'est, en principe, pas possible (IASP 1986). On qualifie généralement de chronique une douleur qui est présente depuis au moins trois à six mois (IASP 1986; American Society of Anesthesiologists, 1987; Sanders, 2000). La douleur chronique ne semble par ailleurs servir aucune fonction biologique précise et souvent, il est difficile d'y associer des lésions organiques déterminées. La douleur chronique est souvent dévastatrice pour le patient et s'accompagne d'une

symptomatologie dépressive (perte d'intérêts, humeur dépressive, trouble d'attention, fatigue, insomnie), de colère et/ou de désordres anxieux (Gureje et coll., 1998; Ashburn et Staats, 1999; Loeser 2000).

En ce qui a trait à la douleur engendrée par des brûlures, elle présente des composantes et caractéristiques particulières et constitue un syndrome unique de par l'intensité des douleurs ressenties, leurs variations et leur persistance dans le temps. En fait, la douleur des brûlures est constituée de diverses composantes dont la douleur « de fond » (résultant des brûlures elles-mêmes) ainsi que de la douleur engendrée par les très nombreuses procédures thérapeutiques effectuées en cours de traitement (*e.g.* interventions chirurgicales, changements de pansements, lavages de plaies). Ces dernières sont décrites en détail dans le troisième article inclus dans la présente thèse (Raymond et Choinière, 2003).

2.1.2. Définition du sommeil

Le sommeil a longtemps été considéré comme un état passif étant donné la réduction évidente des activités et des interactions avec l'environnement. En 1936, Loomis et collaborateurs ont démontré que les systèmes neuronaux sont bel et bien actifs durant le sommeil. Ainsi, le sommeil n'est plus reconnu comme une absence d'être mais bien comme un état d'être actif et récurrent. Le sommeil est caractérisé par (1) une réduction de la vigilance et des interactions avec l'environnement, (2) une baisse de la motilité et de l'activité musculaire, et (3) une suspension partielle ou complète des comportements volontaires et de la conscience. On distingue deux états

de sommeil: le sommeil paradoxal (SP) et le sommeil non paradoxal (SNP). Le SNP est subdivisé en quatre stades distincts (Stades S1, S2, S3 et S4). Les Stades 1 et 2 sont considérés comme des stades de sommeil léger, tandis que les stades 3 et 4 forment le sommeil lent profond (SLP). Les caractéristiques électroencephalographiques (EEG), électromyographiques (EMG) et électrooculographiques (EOG) propres à chacun des stades de sommeil, ainsi que les mécanismes physiologiques et neurochimiques des états d'éveil et de sommeil sont résumés dans l'annexe 7.2.

2.2. Les interrelations entre le sommeil et la douleur

2.2.1. Effets de la douleur sur le sommeil

2.2.1.1. Études expérimentales chez l'humain

Comme pour d'autres types d'informations sensorielles, le processus de transmission de la douleur, ou plutôt de la nociception, se poursuit durant le sommeil (Velluti, 1997). En effet, plusieurs études effectuées chez l'humain montrent des réactions comportementales et corticales (bien qu'atténuées) à la suite de stimulations douloureuses appliquées durant le sommeil.

Ainsi, Drewes et collaborateurs (1997) ont examiné les EEG de 10 sujets volontaires après application de trois types différents de stimulus nociceptif en début de nuit pendant les stades de sommeil lent profond (SLP). Les stimulations nociceptives se voulaient de simuler des douleurs mécaniques (par infusion de solution saline hypertonique (6%; 45ml/h) et par stimulations par pression pneumatique (max

2000kPa; 10 s) et thermiques (laser argon (2W; max 45 s)). Les auteurs ont observé une augmentation significative des micro-éveils corticaux (*i.e.* non-réveils comportementaux caractérisés par un changement brusque de la fréquence de l'EEG) suite aux stimuli nociceptifs mécaniques, mais pas après des stimulations douloureuses de type thermique. Ces résultats suggèrent que des stimulations nociceptives peuvent entraîner des perturbations au niveau du sommeil. Toutefois, il apparaît que leur effet soit complexe puisque différents types de stimuli douloureux semblent altérer différemment la structure du sommeil.

De même, Lavigne et collaborateurs (2000) ont observé que des stimulations douloureuses de type thermique de 6 à 12 secondes ($> 46^{\circ}\text{C}$) peuvent produire une augmentation modeste mais significative des micro-éveils corticaux chez neuf sujets sains. Ils ont plus particulièrement noté davantage de micro-éveils suivant les stimuli nociceptifs durant le stade 2 du sommeil (48,3%) qu'en SLP (27,9%) ou en SP (31,4%). Ces auteurs ont aussi noté que les changements subits de stades de sommeil, ainsi que les réveils (deux indicateurs de fragmentation du sommeil) n'étaient pas influencés par les stimulations douloureuses. Pour leur part, Sandrini et collaborateurs (2001) ont constaté que le réflexe de flexion nociceptif polysynaptique demeure présent durant tous les stades du sommeil. Cependant, tout comme l'ont établi les études précédentes, la stimulation du réflexe (fréquence de 300 Hz durant 20 ms) entraîne des effets subtils sur le sommeil (micro-éveils) et, à leur réveil, les sujets n'avaient généralement pas souvenir des stimulations subies durant la nuit.

Ces études démontrent que la transmission des sensations nociceptives brèves et de courte durée se poursuit à travers les stades du sommeil et que la douleur expérimentale occasionne des perturbations subtiles mais significatives au niveau de la microstructure du sommeil. Bien que la plupart des stimulations n'aient pas provoqué d'éveil, ni de changement dans la structure des stades du sommeil, il est important de noter que les stimuli de nature expérimentale de courte durée ne reproduisent pas nécessairement l'expérience globale de la douleur ressentie chez des patients. Ceci peut expliquer l'observation de ces anomalies uniquement au niveau de la microstructure du sommeil (*e.g.* intrusions alpha-delta, micro-éveils, nombre d'éveils avec mouvements, changements subits de stade du sommeil).

Afin d'évaluer l'intensité de douleur nécessaire pour produire des réveils comportementaux durant le sommeil, Bentley et collaborateurs (2003) ont appliqué des stimuli nociceptifs thermiques d'intensité graduelle durant le SLP, SP et Stade 2 de jeunes sujets sains. Ainsi, durant le sommeil, les stimulations débutaient à une température de 37°C et augmentaient de 0,1°C chaque seconde jusqu'à ce que le sujet se réveille (ou jusqu'à un maximum de 50°C). Ces auteurs ont noté des réveils dans tous les stades de sommeil étudiés, bien que des stimuli plus intenses étaient nécessaires pour produire des réveils en SLP (47,6°C) et en SP (47,2°C) qu'en Stade 2 du sommeil (46,5°C). Ainsi, ces auteurs ont suggéré que l'intensité du stimulus nociceptif est peut-être le facteur le plus important pour produire des perturbations ou une fragmentation au niveau des différents stades du sommeil.

Très récemment, des membres de notre équipe de recherche (Lavigne et coll., 2004) ont appliqué des stimulations nociceptives de type musculaire qui duraient de une à deux minutes durant les différents stades de sommeil chez des jeunes sujets volontaires sains. Ils ont noté que des injections de solution saline hypertonique dans le muscle deltoïde entraînent plus de réveils comportementaux en SLP (26,7%), en stade 2 (40%) et en SP (45,8%) que lors de l'injection de la solution témoin (NaCl isotonique). De plus, ils ont observé des réactions comportementales motrices dans 34% des cas suivant les stimulations nociceptives, contre 11% à la suite d'injections de la solution témoin. Toutefois, en ce qui concerne les éveil corticaux, il n'y avait pas de différence entre les deux types de stimuli. Ces résultats diffèrent de leur étude précédente (Lavigne et coll., 2000) durant laquelle ils appliquaient un stimulus de courte durée. Ainsi, cette étude démontre que des stimulations nociceptives de longue durée (une à deux minutes vs 10s, 6-12s et 45s) produisent des réactions comportementales (réveils, mouvements) dans tous les stades du sommeil. Cette étude, ainsi que celle de Bentley et collaborateurs (2003), soulignent donc l'importance de l'intensité et de la durée du stimulus nociceptif expérimental pour être en mesure de produire des perturbations au niveau de tous les stades du sommeil.

2.2.1.2. Études chez les animaux

Carli et collaborateurs (1987) ont étudié le sommeil des chats dans des conditions de douleur persistante. Pour ce faire, ils ont effectué des enregistrements polysomnographiques (PSG) continus chez le chat, avant et après des injections sous-cutanées de 2 ml de formoline (solution de 37%) sur la surface dorsale du pied gauche,

plusieurs jours de suite. Ils ont noté que ces injections entraînaient un état d'éveil continu (d'une à six heures) accompagné de manifestations comportementales de douleur. Cette insomnie initiale était suivie par l'apparition graduelle de sommeil léger, de SLP et de SP, respectivement durant les 2 prochains jours. En effet, un à deux jours après les injections, les manifestations comportementales diminuaient et la durée totale du sommeil (léger, SLP et SP) revenait à la normale. Lorsque ces expérimentations étaient précédées d'une privation de sommeil de 24 heures, la réapparition des différents stades du sommeil revenait au niveau de base plus rapidement, et il y avait un rebond de la durée totale du sommeil et du SLP deux jours suivant les injections. Ces auteurs ont noté que des doses plus petites de 0.5 ml formaline (solution de 8% vs solution de 37%) n'entraînent aucun changement dans la durée ni dans les stades de sommeil et ce, dès la première journée des injections. Ainsi, ces résultats suggèrent que les perturbations au niveau de la durée totale du sommeil dépendent de l'accumulation du manque de sommeil et aussi de l'intensité de la douleur et que les différents stades de sommeil ne présentent pas la même réaction à la douleur continue.

2.2.1.3. Mécanismes neurophysiologiques

Les mécanismes neurophysiologiques selon lesquels la douleur affecte le sommeil ne sont pas clairs. Par contre, l'on sait que plusieurs structures associées à la production et au maintien du sommeil sont aussi impliquées dans la modulation de la douleur (Leung et Mason, 1999; Rechtschaffen et Siegel, 2000; Julius et Basbaum, 2001). Ces structures incluent le thalamus, l'hypothalamus, et le tronc cérébral dont la

substance grise périaqueducule mésentencéphalique (SPGA), le locus coeruleus (LC) et les noyaux raphé. Ainsi, des modifications ou des altérations dans le fonctionnement d'une ou plusieurs de ces structures, suite à une douleur continue ou persistante, pourraient contribuer aux perturbations au niveau du sommeil (Smith et coll., 2004; Sowards et Sowards, 2003).

Une hypothèse a récemment été avancée par Foo et Mason (2003) selon laquelle la douleur persistante serait associée à des changements fonctionnels des cellules du raphé magnus (RM) qui jouent un rôle dans la modulation de la douleur et de l'éveil (« arousal »). En effet, dans le RM il y a deux populations distinctes de neurones qui ont des rôles opposés dans la modulation de la douleur (Fields et coll., 1983). Les cellules « ON » sont des cellules dites excitatrices puisqu'elles sont excitées par des stimuli douloureux et inhibées par les opioïdes. Ces cellules, dites facilitatrices, sont généralement actives durant l'état d'éveil, et généralement inactives ou très peu actives durant le SLP. Pour leur part, les cellules « OFF » sont inhibées par des stimuli douloureux et excitées par les opioïdes. Ces cellules inhibitrices sont continuellement actives durant le SLP et sont actives durant l'éveil de manière sporadique (Leung et Mason, 1999). Foo et Mason ont donc suggéré que les cellules « ON » pourraient faciliter l'état d'éveil ou la vigilance, tandis que les cellules « OFF » diminueraient l'état de vigilance durant le sommeil. En situation de douleur persistante, il y aurait une augmentation dans la décharge des deux types de neurones et donc, selon l'hypothèse, l'augmentation de l'activité des cellules « ON » durant le sommeil contribuerait à l'augmentation de la sensibilité de la douleur et de la vigilance

durant le sommeil (Foo et Mason, 2003).

Cette hypothèse est supportée par l'étude de Coutinho et collaborateurs (1998) qui ont démontré une hyperactivité des deux types de cellules du RM en situation de douleur chronique. De plus, il a été montré que l'activité des cellules « ON » durant l'éveil était plus importante chez des rats arthritiques que chez des rats contrôles (Montagne-Clavel et Oliveras, 1994), et donc l'activité de ces cellules seraient peut-être associée à un niveau d'éveil ou de vigilance plus élevé. Par conséquent, selon cette hypothèse, l'activité des neurones « ON » durant le sommeil produirait un niveau d'alerte ou d'éveil qui entraînerait soit une fragmentation du sommeil ou un sommeil plus léger.

Pour leur part, Lavigne et collaborateurs (2004) ont récemment suggéré que la transmission de l'information sensorielle nociceptrice de la périphérie au cortex serait sous l'influence de mécanismes qui filtrent l'information ascendante et ce, au niveau de plusieurs sites le long des voies sensorielles et du système activateur ascendant de l'éveil, lequel système est décrit en détail en annexe 7.2. En effet, ces auteurs avancent que la nature du stimulus nociceptif (c-à-d, la pertinence ou « meaningfulness » du stimulus nociceptif pour l'individu ou l'animal) serait nécessaire pour outrepasser ces mécanismes et pour influencer les neurones du tronc cérébral responsables du maintien du sommeil pour ensuite activer le système activateur ascendant. Selon ces auteurs, le fait de se réveiller serait une réaction clé qui prépare l'individu (ou l'animal) à réagir face à une menace potentielle. Toutefois,

en situation de douleur persistente, cette activation aurait comme conséquence de perturber la continuité du sommeil (*i.e.* fragmentation).

Harman et collaborateurs (2002) ont tenté d'expliquer un de ces mécanismes filtrant l'information sensorielle selon les résultats de leur étude. En effet, selon ces auteurs, les interactions douleur-sommeil seraient reliées à une diminution de l'efficacité du thalamus dans le blocage de l'information sensorielle durant le sommeil. Il a été proposé que les fuseaux (ondes EEG sinusoïdales fusiformes et rapides qui ont lieu dans la bande d'activité de l'EEG de fréquence sigma) ont une fonction protectrice du sommeil et leur présence élevée est associée à un sommeil profond (Bove et coll., 1994). Ainsi l'apparition de fuseaux durant le sommeil (activité sigma) serait associée au fonctionnement efficace du thalamus dans le blocage de l'information sensorielle (Stéride, 1992). Dans leur étude, Harman et collaborateurs (2002) ont montré une diminution dans l'activité sigma chez des patients souffrant de lombalgies chroniques (avec ou sans dépression) comparativement à des sujets contrôles. Par conséquent, ils ont suggéré que cette diminution de l'activité sigma pourrait s'interpréter comme un mauvais fonctionnement du thalamus qui, alors, faciliterait le traitement de l'information sensoriel durant le sommeil (au lieu de bloquer) et ainsi contribuerait à la perception d'un mauvais sommeil.

Il est aussi possible que le système nerveux autonome joue un rôle important quant aux effets de la douleur sur le sommeil. En effet, Lavigne et collaborateurs

(2001) ont montré une accélération de l'activité cardiaque suite à l'administration de stimuli nociceptifs durant tous les stades de sommeil chez des sujets sains. Par conséquent, ils ont suggéré que l'activation du système nerveux autonome serait une des composantes de la réaction nociceptive durant le sommeil. Cette hypothèse est par ailleurs supportée par le fait que chez les patients fibromyalgiques, l'activité du système sympathique (évaluée à partir de l'activité cardiaque) ne diminue pas durant les stades de SLP, comme elle le devrait en situation normale (Baharav et coll., 1995; Martínez-Lavín et coll., 1998). À partir de ces constats, il a été suggéré que la présence de douleur durant la nuit rend le sommeil plus léger en activant le système nerveux autonome sympathique, et par conséquent diminuerait l'effet restaurateur possible du sommeil lent profond (Smith et coll., 2004).

Comme il a été mentionné plus tôt, les mécanismes selon lesquels la douleur affecte le sommeil ne sont pas clairs. Bien que plusieurs hypothèses et mécanismes aient été suggérés, il est important de noter qu'ils n'ont pas été vérifiés et que les mécanismes précis selon lesquels la douleur perturbe le sommeil demeurent incertains. D'autres études expérimentales sont nécessaires pour nous éclairer sur ce sujet et pour permettre de mieux comprendre les interrelations douleur-sommeil dans ce contexte fondamental et aussi au niveau plus clinique.

2.2.2. Effets de la privation de sommeil sur les seuils de détection de la douleur

2.2.2.1. Études expérimentales chez l'humain

D'autres études s'intéressant aux interrelations entre le sommeil et la douleur

portent sur la relation inverse, c'est-à-dire, sur les effets de la privation du sommeil sur les seuils de sensibilité à la douleur. Ces études démontrent généralement que la privation totale ou partielle de sommeil peut influencer la perception des sujets quant aux seuils de détection de leur douleur. En effet, une des premières études portant sur les effets de la privation de sommeil (Cooperman et coll., 1934) mentionnait une augmentation de la sensibilité aux stimulations douloureuses administrées chez six sujets sains à la suite d'une privation totale de sommeil de 60 heures. Plusieurs décennies plus tard, Ross (1965) a publié les résultats d'une étude célèbre portant sur les effets d'une privation de sommeil prolongée de 264 heures chez un sujet sain. L'une des nombreuses observations intéressantes était la suivante : le sujet démontrait un inconfort marqué quand on le soumettait à des stimulations de douleur par pression.

En 1976, Moldofsky et Scarisbrick ont étudié les effets d'une privation du stade 4 de sommeil (SLP) et de SP chez des sujets sains. Ces auteurs ont noté que suite à une privation de SLP, les seuils de détection aux stimuli de douleur de type mécanique étaient diminués, tandis que les sujets privés de SP ne présentaient pas de telles réactions. Ces auteurs ont alors suggéré que des perturbations spécifiques au niveau du SLP influençaient la perception de la douleur de type musculaire (mécanique) en entraînant des réactions hyperalgésiques.

Cependant, deux études qui ont repris ces expériences n'ont pas mené aux mêmes conclusions. Ainsi, Lentz et collaborateurs (1999) ont indiqué que la privation de SLP, sans réduction de la durée totale ni de l'efficacité du sommeil (*i.e.* le

pourcentage de temps passé à dormir entre l'endormissement et le réveil), était associée à une baisse des seuils de détection de la douleur mécanique, à une augmentation de l'inconfort et à une fatigue accrue (*i.e.* définie en termes de lassitude, faiblesse ou épuisement extrême et persistant – mental, physique ou les deux). Toutefois, ils ont noté que la fatigue résultant de la privation de sommeil était aussi associée à une baisse des seuils de douleur. De même, Older et collaborateurs (1998) sont parvenus à des constats semblables par rapport aux liens entre la fatigue (mesurée à l'aide d'une échelle visuelle analogique) et la baisse des seuils de détection de la douleur, et ont souligné l'importance d'autres facteurs reliés à la privation de sommeil, notamment la fatigue, pouvant aussi affecter les seuils de perception de la douleur. Ces deux études démontrent que, bien que la baisse des seuils de détection de la douleur soit liée à la privation de sommeil, elle n'en est pas nécessairement la conséquence directe.

Plus récemment, Onen et collaborateurs (2001a) ont regardé les effets de la privation de sommeil totale (40 h) et partielle de SLP et de SP sur les seuils de détection de la douleur de neuf sujets sains. Les stimulations nociceptives utilisées étaient de type mécanique et thermique. Les seuils de détection aux mêmes stimuli ont aussi été mesurés durant la période de récupération. Les auteurs ont tout d'abord confirmé une baisse des seuils de détection à la douleur mécanique (uniquement) suite à une privation totale et partielle de SLP et de SP. Pendant la période de récupération suivant les privations de sommeil totale et de SLP (où il se produit un rebond important de SLP), ils ont constaté que les seuils de détection revenaient aux niveaux

de base. Ainsi, la privation de SLP rendait les sujets plus sensibles à la douleur et la récupération du SLP avait l'effet contraire. Toutefois, lors de la période de récupération à la suite d'une privation de SP, les seuils de détection de la douleur demeuraient réduits. Ce faisant, les auteurs ont conclu qu'une privation de sommeil totale et partielle semble avoir un effet hyperalgésique sur la douleur de type mécanique, et qu'il était possible qu'une perturbation du SLP affecte le système réticulaire activateur ascendant décrit ci-haut et en annexe 7.2.

2.2.2.2. Études chez les animaux

Il a été montré que la privation de sommeil chez les animaux peut aussi influencer leur perception de la douleur. En 1979, Hicks et collaborateurs ont privé 30 rats de SP afin d'étudier leurs réactions à des stimulations électriques douloureuses. Ces auteurs ont observé une baisse dans les seuils de détection et ce, jusqu'à 96 heures après la cessation de la privation de sommeil. Ces résultats ont récemment été corroborés par Onen et collaborateurs (2000) qui ont montré qu'une privation de SP de 48 heures et de 72 heures peut abaisser de manière significative les seuils de vocalisation des rats après des stimuli nociceptifs de type mécanique.

Plus récemment, ce même groupe de chercheurs (Onen et coll., 2001b) a étudié plus en détail les manifestations comportementales des rats résultant de l'application de différents types de stimulus nociceptif après une privation de SP de 72 heures. Il était question de stimulations mécaniques (pression), thermiques (eau chaude), électriques (chocs) et chimiques (injections de formaline). Les résultats ont montré

qu'une privation de SP pouvait induire une augmentation marquée des manifestations comportementales en réponse aux stimuli nociceptifs mécaniques, thermiques et électriques. Ils n'ont toutefois pas observé de changement suite aux stimuli chimiques. Ces auteurs ont suggéré que ces résultats étaient peut-être dus à une différence de méthodologie et ont aussi questionné l'efficacité du test de fomaline. Tout de même, cette étude démontre un effet hyperalgésique suivant une privation de SP en réponse à trois différents types de stimulus nociceptif.

2.2.2.3. Mécanismes physiologiques

Les mécanismes neurophysiologiques et neurobiologiques pouvant expliquer l'effet hyperalgésique de la privation de sommeil ne sont pas très bien connus. En effet, puisque les études animales se sont intéressées exclusivement à l'effet de privation de SP, il n'est pas possible d'établir avec certitude si les effets hyperalgésiques sont imputables à un dérèglement de la continuité du sommeil ou à la privation d'un stade particulier du sommeil. Toutefois, certaines hypothèses liées plus spécifiquement à la privation de SP ont été avancées. Par exemple, Onen et collaborateurs (2001b) ont suggéré que le niveau d'activité des récepteurs opioïdiques aux peptides endogènes était réduit chez des animaux privés de SP. En effet, selon une étude de Ukponwman et collaborateurs (1984), l'effet analgésique d'opiacés endogènes (enkephalinase) et exogènes (morphine) dépend d'un sommeil continu ou non-perturbé, puisque leurs résultats montraient qu'une privation de SP de 96 heures supprimait l'effet antinociceptif de ces opioïdes chez le rat. Cette hypothèse est d'autant plus supportée par le fait qu'il a été démontré que la privation de SP est en

mesure de réduire l'affinité de la liaison des récepteurs opioïdiques mu et delta (Fadda et coll., 1991).

Une seconde hypothèse pouvant expliquer l'effet hyperalgésique de la privation de sommeil est reliée à une altération au niveau de la transmission cholinergique, puisque le SP et la nociception sont tous deux modulés par les systèmes cholinergiques. En effet, l'administration d'agents cholinomimétiques produit des effets antinociceptifs, et plus spécifiquement, l'administration d'agonistes cholinergiques directement dans le tronc cérébral peut produire un effet analgésique non relié aux opioïdes (Iwamoto, 1999). De plus, l'administration d'agents cholinomimétiques au niveau des régions réticulo-pontin qui contribuent à la production du SP augmente le comportement antinociceptif chez le chat (Kshatri et coll., 1998). Il est important de noter que le SP peut être produit par l'administration d'agents cholinergiques (*i.e.* carbachol) et en retour, il a été suggéré que la privation de SP diminue l'activité cholinergique chez le rat (Thakkar et Mallick, 1991; Tufik et coll., 1987). Ainsi, une réduction de l'activité cholinergique pourrait possiblement être reliée à l'effet hyperalgésique observé suivant une privation de SP (Onen et coll., 2001).

Une autre hypothèse pouvant expliquer le phénomène hyperalgésique est reliée à une modification dans la transmission sérotonergique. Il est reconnu que la sérotonine (5-HT) exerce un rôle important dans le contrôle du SP et dans le système descendant de la modulation de la douleur (Yaksh et Wilson, 1979; Siegel, 2000;

Cesselin et coll., 1994). En effet, les neurones sérotonergiques du raphé dorsal sont très actifs durant l'éveil, moins actifs durant le SNP et quasi inertes durant le SP (McGinty et Harper, 1976). En retour, la privation de SP entraîne une augmentation dans le taux de 5-HT dans le cerveau du rat. Toutefois, la concentration de 5-HT est réduite dans le cortex pariétal et frontal (régions qui sont impliquées dans le processus de l'information sensorielle suivant une privation de SP de longue durée (96h) (Farooqui et coll., 1996). Ainsi, il a été proposé qu'une réduction de 5-HT durant une privation de SP de longue durée pourrait contribuer à produire l'effet hyperalgésique observé chez l'animal privé de SP (Onen et coll., 2000). Il est entendu que ces hypothèses ne sont pas vérifiées et que d'autres facteurs sont possiblement impliqués dans les relations sommeil-douleur.

En résumé, les résultats des diverses études effectuées en laboratoire chez l'humain ou chez l'animal montrent que la douleur peut engendrer des perturbations au niveau du sommeil et qu'en retour, la privation totale ou partielle de sommeil peut influencer la sensibilité à la douleur. Bien que plusieurs mécanismes aient été proposés pour expliquer ces interrelations, il reste toujours à démontrer l'existence d'un lien causal entre ces phénomènes. En effet, il demeure plausible que les seuils de détection de la douleur soient reliés à d'autres facteurs, comme la fatigue ou l'humeur négative résultant d'un sommeil perturbé. Ces interrelations douleur-sommeil semblent aussi très complexes puisqu'il a été montré que les manifestations comportementales et corticales observées durant le sommeil peuvent varier selon la nature même des stimulations douloureuses et notamment selon sa durée. De même,

la privation de différents stades de sommeil ne semble pas agir de la même façon sur la sensibilité à la douleur. À la complexité de ces phénomènes observés en laboratoire, s'ajoute celle que l'on rencontre en situation clinique réelle et celle associée au fait que la douleur soit chronique ou aiguë comme on peut le constater à la lecture des sections suivantes.

2.2.3. Études cliniques portant sur le sommeil et la douleur chronique

La majorité des études sur le sommeil et la douleur en milieu clinique portent sur des patients souffrant de syndromes douloureux chroniques. Comme il a été décrit plus tôt, la douleur chronique s'accompagne d'une symptomatologie dépressive qui comprend une perte d'intérêts, une humeur dépressive, un trouble d'attention, la fatigue et l'insomnie ainsi que la colère et/ou de désordres anxieux (Gureje et coll., 1998; Ashburn et Staats, 1999; Loeser 2000; Fernandez, 2002). Plusieurs recensions des écrits récentes énumèrent une série de conditions médicales douloureuses où les patients rapportent des PS (Moldofsky 2001; Menefee et coll., 2001; Drewes et Arendt-Neilsen, 2001, Smith et Haithornthwaite, 2004). Ces conditions médicales sont de nature variée et incluent des troubles arthritiques (*e.g.* arthrite rhumatoïde), la fibromyalgie, les céphalées, le syndrome du colon irritable et les neuropathies post-herpétiques. Tel que mentionné précédemment, entre 50 et 90% de ces patients signalent des perturbations du sommeil. Les PS les plus fréquemment mentionnées incluent : des difficultés à s'endormir, des réveils fréquents, une diminution dans la durée du sommeil, un sommeil non-récupérateur, ainsi que de la somnolence et de la fatigue durant la journée (Cohen et coll., 2000).

Par exemple, Pilowsky et collaborateurs (1985) et Morin et collaborateurs (1998) ont effectué des études par voie de questionnaires et ont trouvé que 70 % et 65% de leur échantillon respectif de patients souffrant de douleur chronique étaient des «mauvais dormeurs». Le sommeil de ces «mauvais dormeurs» est de courte durée et il est caractérisé par une latence importante au niveau de l'endormissement et par de nombreux réveils. De plus, dans les deux études, les groupes de «mauvais dormeurs» indiquaient des intensités de douleur plus importantes que les patients qui ne signalaient pas de PS. Ainsi, les PS apparaissent comme étant des symptômes reliés aux douleurs ressenties.

D'autres études cliniques ont montré un lien entre les PS et les douleurs rapportées par les patients. Celles-ci incluent celle de Haythornthwaite et collaborateurs (1991), qui ont étudié le sommeil de 46 souffrants chroniques à l'aide d'un journal de sommeil. Chaque matin, les patients devaient inscrire, entre autre, la durée de leur sommeil et la latence à l'endormissement, le nombre de réveils et la qualité de leur sommeil. Ces auteurs ont noté des relations significatives entre la durée de la douleur et des perturbations au niveau de la latence, de la durée et de la qualité du sommeil. Plus la douleur était présente depuis longtemps, plus les PS apparaissaient importantes. De la même façon, la sévérité de la douleur semble être un facteur important. Ainsi, des douleurs plus intenses seraient associées à des difficultés au niveau de l'endormissement et aussi à une durée réduite de sommeil. Ces auteurs ont été parmi les premiers à souligner l'importance d'inclure des mesures de sommeil

dans l'évaluation et le traitement de la douleur des souffrants chroniques.

De même, Affleck et collaborateurs (1996) ont évalué le sommeil de 50 patientes fibromyalgiques à l'aide d'un journal de sommeil tenu sur une période de 30 jours. Ils ont d'abord observé que les «mauvaises dormeuses», toujours définies selon les mêmes critères subjectifs mentionnés ci-haut, rapportaient significativement plus de douleur. Ils ont aussi noté qu'une nuit de sommeil de mauvaise qualité entraînait significativement plus de douleur la journée suivante, laquelle douleur occasionnait pour sa part plus de PS durant la nuit suivante. Bien que ces résultats soient basés sur des mesures subjectives, ils suggèrent néanmoins que la qualité du sommeil et l'intensité de la douleur sont interreliées et semblent s'influencer mutuellement.

Plus récemment, McCracken et Iverson (2002) ont rapporté que 88,9% des patients interrogés dans une clinique de traitement de la douleur chronique se plaignaient d'un ou plusieurs problèmes de sommeil. Des analyses de corrélations ont révélé que la sévérité des perturbations de sommeil était entre autre reliée à la sévérité des douleurs de même qu'à d'autres symptômes psychologiques et physiques (*e.g.* dépression, invalidité, plus de temps couché durant la journée). De plus, des analyses de régression hiérarchique incluant ces variables ont démontré que les PS étaient en mesure de prédire les symptômes de dépression et autres symptômes physiques signalés et ce, indépendamment de la douleur et de la dépression. Par conséquent, ces auteurs ont souligné l'importance du rôle des PS dans le maintien des symptômes physiques habituellement associés à la douleur chronique. Les plaintes de mauvais

sommeil chez les souffrants chroniques sont aussi corroborées par des mesures PSG. Les études ayant utilisé des mesures objectives pour évaluer les PS sont beaucoup moins nombreuses, mais elles font ressortir que le sommeil des souffrants chroniques est perturbé. Par exemple, Atkinson et collaborateurs (1988) ont évalué la nature et la fréquence des PS chez 51 patients souffrant de lombalgies chroniques. En plus de noter que les patients qui rapportaient des douleurs plus intenses se plaignaient d'avoir plus de difficulté à s'endormir, d'un sommeil de courte durée, de réveils fréquents causés par la douleur et d'un sommeil moins satisfaisant, ils ont observé que ces plaintes se traduisaient de façon objective dans les mesures de PSG. En effet, ces auteurs ont observé des perturbations au niveau de l'architecture du sommeil caractérisées par une diminution du SLP et par un sommeil fragmenté et moins efficace. Ainsi, les études effectuées auprès de populations souffrant de douleurs chroniques confirment l'existence d'un lien entre la présence de douleurs et un sommeil perturbé.

2.2.4. Études cliniques portant le sommeil et la douleur aiguë

Dans le milieu hospitalier, les PS sont bien documentées bien que les causes précises demeurent incertaines (Wooten, 1994; Rosenberg-Adamsen et coll., 1996). À ce jour, la majorité des études qui ont été effectuées chez des patients hospitalisés ont rapportés des PS de manière subjective, sûrement à cause de la difficulté d'appliquer des mesures PSG au sein de cette population, comprenant généralement des patients en situation pré- ou postopératoire ou admis aux soins intensifs. Les quelques études ayant utilisé des mesures PSG en milieu hospitalier signalent que les PS sont

généralement caractérisées par de nombreux réveils, par une baisse de la durée totale du sommeil, par une réduction importante de SLP, par l'élimination du SP, et par une augmentation du stade 2 de sommeil (Kavey et Altshuler, 1979; Aurell et Elmqvist, 1985; Rosenberg et coll., 1994; Knill et coll., 1990; Cronin et coll., 2001).

D'autres études ayant utilisé des mesures actigraphiques (mesure de l'activité motrice; voir section 3.3 de l'introduction pour description complète) ont permis d'observer des résultats plutôt similaires. Par exemple, selon Redeker et collaborateurs (1996), le sommeil de patientes hospitalisées à la suite de procédures chirurgicales est fragmenté par de nombreux réveils durant la nuit. Quant à la durée totale du sommeil, celle-ci était réduite durant plusieurs nuits, mais aussi très variable d'une nuit à l'autre (de 71 à 1308 minutes/ 24 heures). Une autre étude effectuée avec des mesures actigraphiques auprès de patients hospitalisés dans une unité de soins intensifs (Shilo et coll., 1999) a révélé que ces patients n'ont pas dormi pendant toute la durée de l'étude (72 heures), à l'exception de quelques siestes (maximum 6) durant la journée qui ne duraient pas plus d'une heure. Il est important de souligner que les PS observées durant l'hospitalisation, que ce soit par des mesures PSG ou actigraphiques, varient de par leur type et dans le temps et qu'en général, la durée totale du sommeil revient au niveau de base (préopératoire) à l'intérieur de la première semaine d'hospitalisation suivant une opération ou un stress non-chirurgical.

Sur la base des quelques revues de la littérature portant sur les facteurs pouvant entraîner des perturbations de sommeil en milieu hospitalier, les facteurs retrouvés

sont de type exogène ou endogène et se regroupent en trois catégories (Phillips et Cousins, 1986; Wooten, 1994; Rosenberg-Adamsen et coll., 1996; Rose et coll., 2001). La première catégorie se rapporte aux réactions physiologiques activées en réponse au stress (*i.e. stress response*). Par exemple, il semblerait que la sévérité de l'intervention chirurgicale soit un facteur important puisque les PS (diminution de SLP et de SP) sont plus prononcées après une chirurgie majeure (*e.g. gastrectomie*) qu'après une chirurgie mineure (*e.g. hernie*) (Rosenberg-Adamsen et coll., 1996). Plus particulièrement, suite à des brûlures sévères, le patron de sécrétion de certaines hormones est modifié comme conséquence directe du trauma ou suite à des changements du rythme circadien. Celles-ci sont l'hormone de croissance, le cortisol et la prolactine qui sont tous impliqués dans la modulation, ou influencent le sommeil (Kuhls et coll., 1996; Van Cauter et Plat, 1996; Born et Fehm, 1998). Il est aussi possible que des changements des cytokines en circulation suite à des brûlures sévères (notamment l'interleukine 1, l'interleukine 6 et le facteur nécrotique tumoral) puissent contribuer au développement des PS (Krueger et Fang 1999; Vgontzas et coll., 1999). En ce qui concerne l'hormone de croissance, celle-ci fait souvent partie du traitement suivant des brûlures sévères puisqu'il a été montré que son administration produit des effets bénéfiques, entre autre, au niveau de la synthèse des protéines, augmente l'appétit des patients, permet un gain de poids et accélère la guérison des plaies (MacGorman et coll., 1981; Tavakkol et coll., 1992; Sherman et coll., 1989; Gilpin et coll., 1994). À l'exception de l'hormone de croissance il existe peu d'information quant aux effets des autres substances neurochimiques mentionnées ci-haut sur le sommeil des patients brûlés (voir Rose et coll., 2001).

Une seconde catégorie tient compte des éléments caractéristiques du milieu hospitalier, comme le bruit, la lumière vive, la température ambiante et les interventions fréquentes du personnel soignant (Johns et coll., 1974; Dlin et coll., 1971; Orr et Stahl, 1977; Broughton et Baron, 1978; Kavey et Altshuler, 1979; Aurell et Elmqvist, 1985; Libert et coll., 1991). Par exemple, il a été montré que les patients se plaignent souvent du bruit qui dérange leur sommeil. En effet, le niveau du bruit dans le milieu hospitalier est habituellement supérieur aux recommandations internationales durant la journée et pendant la nuit (Balogh et coll., 1993; Topf et coll., 1996). Récemment, Gabor et collaborateurs (2003) ont évalué les effets du bruit environnant et des interventions du personnel sur le sommeil de patients hospitalisés aux soins intensifs. Ils ont noté que ces deux facteurs contribuaient pour moins de 30% de la totalité des éveils et des réveils durant la nuit. Par conséquent, ils ont suggéré d'investiguer le rôle d'autres éléments environnementaux ou d'éléments reliés aux traitements dans la pathogénèse des PS des patients hospitalisés.

Une troisième catégorie fait référence à des facteurs comme l'inconfort positionnel (Jones et coll., 1979), le stress (Broughton et Baron, 1978), l'anxiété (incluant l'état de stress post traumatique), la dépression, la douleur et la médication administrée (Miller, 1976; Phillips et Cousins, 1986; Wooten, 1994; Rosenberg-Adamsen et coll., 1996). Par exemple, Closs (1992) a spécifiquement évalué la contribution de la douleur au développement des PS (mesurées à partir de questionnaire) chez une centaine de patients hospitalisés pour une intervention

chirurgicale. Durant cette étude, les patients ont rapporté que la douleur était la cause principale de leurs PS. De plus, selon les patients interrogés, la médication analgésique constituait le meilleur remède pour améliorer leur sommeil.

Nous avons trouvé des résultats similaires lors de notre étude portant sur la qualité du sommeil des patients hospitalisés pour des brûlures, lesquels ont fait l'objet d'une publication qui est reproduite en annexe 7.11 (Raymond et coll., 2001). En effet, nous avons évalué de façon subjective la qualité du sommeil de 28 patients brûlés durant leur première semaine d'hospitalisation. Soixante-quinze pour cent d'entre eux ont fait état de perturbations du sommeil en termes de qualité (évaluée à l'aide d'échelles visuelles analogiques), de durée, de fragmentation et d'occurrence de cauchemars (le contenu de ces cauchemars et des rêves mentionnés durant cette étude sont publiés dans Raymond et coll., 2002). Comme mentionné précédemment, nous avons spécifiquement examiné la relation temporelle entre d'une part l'intensité de la douleur ressentie durant la nuit et durant la journée et d'autre part la qualité du sommeil. Nos résultats ont permis de mettre en évidence que la qualité du sommeil, ainsi que la durée et le nombre de réveils, permettent de prédire l'intensité de la douleur durant la nuit et durant la journée du lendemain. De plus, nous avons trouvé que l'intensité de la douleur rapportée dans la nuit permet de prédire la qualité du sommeil pendant cette même nuit. Bien qu'il n'y ait pas de preuve évidente d'une relation causale entre la qualité du sommeil et l'intensité des douleurs chez les brûlés, notre étude a tout au moins mis en évidence l'existence d'une relation de nature circulaire où le sommeil est perturbé par l'intensité des douleurs, et inversement, un

sommeil perturbé affecte l'intensité des douleurs ressenties.

Les résultats de notre étude (Raymond et coll., 2001) ont aussi dévoilé une relation positive entre la qualité du sommeil et la médication analgésique administrée. En effet, les patients qui rapportaient un meilleur sommeil étaient ceux qui avaient reçu des doses plus importantes de médication analgésique dans la soirée et/ou dans la nuit. Toutefois, malgré les rapports subjectifs des effets bénéfiques de la médication analgésique sur le sommeil, certaines études ont rapporté que l'analgésie à base d'opioïdes pourrait plutôt nuire au sommeil, et même pourrait être une des causes principales des PS en milieu hospitalier (Knill et coll., 1990). Cependant, il est difficile d'inférer l'effet des opioïdes sur le sommeil en milieu clinique puisque l'administration de l'analgésie est en grande partie reliée à l'intensité de la douleur rapportée. En effet, Knill et collaborateurs (1990) ont investigué les caractéristiques du sommeil au cours de cinq à six nuits suivant une chirurgie majeure sous anesthésie générale. Leurs résultats suggèrent qu'un sommeil sévèrement perturbé (*i.e.* augmentation des réveils, diminution de SLP et de SP) est associé à des doses élevées de morphine, et à l'intensité de la douleur rapportée. De plus, ces auteurs ont noté que la dissipation des PS était reliée à une baisse des doses de morphine et de l'intensité de la douleur. En conclusion, ils ont proposé que les opioïdes et la présence de douleur sont des facteurs sous-jacents aux perturbations du sommeil observées en situation postopératoire et ce, même s'ils n'ont pas été en mesure d'inférer l'indépendance des effets de la morphine et de la douleur.

Plus récemment, Cronin et collaborateurs (2001) ont évalué l'architecture du sommeil chez 10 patientes en situation postopératoire afin de tester l'hypothèse selon laquelle les opioïdes et la douleur contribuent de manière indépendante aux perturbations de sommeil. Bien qu'ils aient observé des perturbations sévères au niveau de la macrostructure du sommeil, ils n'ont pas trouvé de différences significatives quant à la structure ni à la qualité du sommeil entre le groupe recevant des opioïdes ($N = 6$) et celui recevant une anesthésie locale ($N = 4$). Plus particulièrement, ils ont trouvé que le SLP et le SP étaient réduits dans les deux groupes, bien que le SLP était légèrement plus réduit dans le groupe recevant des opioïdes. Ces résultats, bien que basés sur des petits échantillons de patients, suggèrent que les perturbations de sommeil observées en situation postopératoire ne sont pas nécessairement le résultat de la prise d'opioïdes, et d'autres facteurs physiologiques peuvent entrer en jeu.

En résumé, les résultats des différentes études effectuées en milieu clinique, montrent qu'un nombre important de patients qui souffrent de douleur (que celle-ci soit chronique ou aiguë) rapporte des perturbations au niveau de leur sommeil. De plus, ces plaintes sont corroborées dans certaines études par des mesures objectives.

- En milieu hospitalier, les études suggèrent que les PS se dissipent avec la guérison et la diminution de l'intensité de la douleur. Le Tableau 1 ci-bas résume la nature des PS des patients en situation de douleur chronique et aiguë.

Il est toutefois difficile de généraliser ces résultats à toutes les populations

hospitalières souffrant de douleur, notamment les patients hospitalisés pour des brûlures que nous avons choisi d'étudier. En effet, cette population apparaît comme un modèle intéressant pour étudier les relations entre le sommeil et la douleur puisque ces patients ressentent des douleurs importantes aiguës tout au long de leur hospitalisation. En effet, les patients brûlés sont souvent hospitalisés pour de longues périodes et, contrairement à la douleur postopératoire, la douleur des brûlures ne diminue pas en cours de traitement (Choinière, 1997; Meyer et coll., 2002). Les caractéristiques de la douleur suivant des brûlures sévères sont décrites et présentées dans le troisième article qui compose cette thèse. Cette revue de la littérature résume d'abord les problèmes de douleurs engendrés par des brûlures sévères, et traite ensuite des relations entre la qualité du sommeil et l'intensité de la douleur chez les patients brûlés. Il ressort que les causes des PS dans cette population demeurent incertaines, bien que plusieurs facteurs aient été proposés comme sources possibles. Selon les études présentées dans cette revue, la douleur ressort comme un des facteurs les plus importants. En ce qui concerne la médication analgésique, le rôle des opioïdes au niveau des PS observées en milieu hospitalier demeure imprécis. Par conséquent, il s'avère nécessaire d'examiner les effets des opioïdes, comme la morphine, sur l'architecture du sommeil.

TABLEAU 1. Résumé des perturbations du sommeil en situation clinique

Douleur chronique		Douleur aiguë	
PS Subjectives	PS Objectives	PS Subjectives	PS Objectives

Insomnie initiale Réveils fréquents ↓ Durée totale Sommeil non-récupérateur Fatigue, somnolence Insatisfaction	↓ Efficacité du sommeil Insomnie initiale Réveils fréquents ↓ Durée totale ↓ SLP Ondes alpha-delta ↑ Mouvements nocturnes	Insomnie initiale Réveils fréquents ↓ Durée totale	↓ Durée totale ↓ SLP ↓ SP Réveils fréquents Réveils spontanés ↑ Mouvements nocturnes
--	---	--	---

Légende : SLP = sommeil lent profond; SP = sommeil paradoxal.

2.3. Les effets de la morphine sur le sommeil

Il existe trois grandes classes de récepteurs aux opioïdes qui ont été identifiées et définies: mu (Yasuda et coll., 1993), delta (Evans et coll., 1992; Kieffer et coll., 1992) et kappa (Chen et coll., 1993). La morphine, plus particulièrement, est un agoniste des récepteurs mu (Bailey et coll., 2000; Chauvin et Beaulieu, 2005). Ces récepteurs ont une concentration élevée dans la substance grise périaqueducatale, la médulla ventrale, et la corne dorsale supérieure de la moëlle épinière, régions qui sont importantes pour la modulation de la douleur (Marchand 1998; Bausbaum et Jessell, 2000). Une description plus détaillée de la pharmacologie des opioïdes et des mécanismes analgésiques est présentée dans l'annexe 7.3.

La morphine est depuis longtemps associée au sommeil et aux rêves. En effet, l'origine du mot morphine découle du nom de Morphée, dieu des songes, fils d'Hypnos (sommeil) et de Nyx (nuit), qui produit des figures humaines apparaissant dans les rêves. Toutefois, des mesures PSG effectuées dans diverses études indiquent,

que contrairement aux effets apparents de sédation ou de somnolence, l'administration systémique de morphine et d'autres opioïdes produirait une déficience dans le cycle d'éveil-sommeil caractérisée par une inhibition dose-dépendante de SLP et de SP et ce, chez plusieurs espèces (Kay et coll., 1969; Albus et coll., 1972; Echols et Jewett 1972; Colasanti et Khazan 1973; King et coll., 1981; De Andrés et coll., 1984).

Cependant, les réactions comportementales suite à l'administration d'opioïdes sont complexes et varient qualitativement selon l'espèce. Des effets excitateurs et inhibiteurs peuvent être observés, et tout dépendant de l'espèce, il est possible d'observer soit un comportement de stupeur (Khazan, 1975), de sédation excessive (Kay et coll., 1969) ou au contraire, un comportement excitateur (éveil) (De Andrés et coll., 1984). Toutefois, il est important de noter que les signes excitateurs ou d'insomnie causés par l'administration de morphine ne correspondent pas à un état d'éveil typique puisque l'activité électroencéphalographique est caractérisée par des ondes lentes synchronisées à haute amplitude habituellement observées en SLP. Par exemple, chez le chat, l'administration systémique et intraventriculaire de morphine et d'autres opioïdes produit un comportement d'insomnie ou de stupeur durant lequel on observe des ondes lentes au lieu d'ondes désynchronisées typiquement observées en état d'éveil. Ces effets paradoxaux de dissociation comportement/EEG sont spécifiques aux opioïdes puisqu'ils sont contre-carrés par la naloxone, un opioïde antagoniste (Colasanti et Khazan 1973; De Andrés et coll., 1984).

Les effets de la morphine au niveau du système nerveux central (SNC) sont

d'autant plus complexes puisque son administration systémique produit des effets distincts de ceux obtenus après une administration locale de microinjections en différents points du SNC. Par conséquent, puisque les comportements diffèrent selon l'espèce étudiée, la dose donnée, et le site d'administration, il est difficile de tirer une conclusion claire au sujet des effets des opioïdes sur le sommeil, et plus particulièrement de faire des généralisations sur le sommeil de l'humain. Toujours est-il qu'il est suggéré dans la littérature que la morphine perturbe le sommeil et l'on accepte généralement cette présomption, alors que celle-ci a été très peu étudiée chez l'humain.

2.3.1. Études chez l'humain

Il existe très peu d'études portant sur les effets de la morphine sur le sommeil chez l'homme. À ce jour, moins d'une douzaine d'études ont montré que les agonistes (*e.g.* morphine, méthadone, héroïne) et les antagonistes (cyclazocine, naloxone) des récepteurs opioïdes entraînent une suppression dose-dépendante du SP et du SLP (Kay et coll., 1969; Pickworth et coll., 1981; Kay et coll., 1981; Pickworth et coll., 1986; Sitaram et Gillin, 1982). Cependant, ces conclusions reposent sur des études qui présentent des limites méthodologiques importantes, dont le fait que les populations étudiées consistaient majoritairement de prisonniers ex-toxicomanes.

Par exemple, Kay et collaborateurs (1969) ont étudié les effets de la morphine sur le sommeil d'un échantillon de huit prisonniers ex-toxicomanes. Pour ce faire, ils ont administré trois doses (7,5, 15 et 30 mg 70 kg⁻¹) de morphine (intramusculaire) ou

d'un placebo (20% propylène glycol et 10% éthanol) en soirée. Les auteurs ont d'abord noté que la morphine augmentait de manière dose-dépendante les signes d'éveils incluant : une diminution de la durée totale du sommeil, des réveils nombreux, la présence d'ondes alpha (ondes cérébrales associées à l'éveil), une augmentation du stade de sommeil léger. Ils ont aussi noté une diminution dose-dépendante du SLP et du SP, ainsi qu'une augmentation dans le nombre des rapports verbaux d'insomnie.

Toutefois, les conclusions de cette étude doivent être considérées avec beaucoup de circonspection puisque ces auteurs n'ont pas appliqué les critères standard de Rechtschaffen et Kales (1968) pour quantifier et qualifier les stades de sommeil. De plus, il faut souligner que les signes physiques du sevrage à la morphine sur l'EEG chez les ex-toxicomanes peuvent persister pendant 6 mois (Himmelsbach, 1942), et le minimum de la durée de sevrage des sujets avant le début de cette étude était de quatre semaines. Il est aussi important de noter que les effets de sevrage aux opioïdes sur le EEG des toxicomanes incluent une augmentation des réveils et que la progression normale du sommeil léger vers le SLP et le SP est entravée (Howe et coll., 1981). Ainsi, il est concevable que l'échantillon d'ex-toxicomanes présentait une réaction différentielle à la morphine contrairement à des sujets normaux (Andrews, 1941; Wikler 1954; Lasagna et coll., 1955). De plus, il est possible que la morphine administrée à cette population ait provoqué une dissociation entre l'EEG et le comportement excitateur (« *arousal* »), comme on l'a observé chez d'autres espèces animales. Ainsi, il demeure difficile de conclure que la morphine produit un effet

d'éveil chez l'humain.

Un groupe de chercheurs a publié deux résumés de communication qui ont porté sur les effets de la morphine sur le sommeil de sujets sains (Moote et coll., 1987; 1989). Il est à souligner que ces résumés sont très peu détaillés, n'ont jamais été publiés sous une autre forme, et par conséquent doivent être considérés avec précaution. Néanmoins, ils offrent quelques indications sur les effets possibles de la morphine sur le sommeil chez l'humain. Le premier résumé porte sur les effets d'une dose de $0,2 \text{ mg kg}^{-1}$ administrée à deux reprises durant le sommeil de sept sujets. Les auteurs n'ont pas noté de changement significatif dans la durée totale du sommeil selon que les sujets recevaient la solution de morphine ou une solution placebo (solution saline). Par contre, ils rapportent un nombre significativement plus élevé de réveils nocturnes, une réduction de SLP et de SP et une augmentation du stade 1 de sommeil suite à l'administration de morphine par rapport à la condition placebo.

Le deuxième résumé (Moote et coll., 1989) a comparé les effets de deux doses de morphine ($0,1$ et $0,2 \text{ mg kg}^{-1}$) sur le sommeil de six sujets sains. Les auteurs ont d'abord observé une diminution légère, mais significative de SLP suivant la plus faible dose de morphine comparativement à la solution placebo. Suite à l'administration de la dose plus élevée de morphine, plusieurs paramètres du sommeil suggéraient diverses perturbations au niveau du sommeil des sujets. Comparativement à la solution placebo, l'administration de $0,2 \text{ mg kg}^{-1}$ de morphine donnait lieu à des différences significatives quant à la durée des périodes d'éveil, au nombre de réveils,

et à la durée du stade 1, du SLP et du SP. Les mêmes différences étaient observées lorsque l'on comparait les effets d'une dose de $0,2 \text{ mg kg}^{-1}$ de morphine à ceux de $0,1 \text{ mg kg}^{-1}$, à l'exception de la durée du SLP. À partir de ces résultats, les auteurs ont conclu que la morphine perturbe le sommeil de manière dose-dépendante. Toutefois, comme il a été soulevé ci-haut, ces deux études n'ont jamais été publiées sous forme d'article, et par conséquent, les résultats et les conclusions de ces résumés devraient être considérés avec précaution. De plus, ces résumés de communication n'offrent aucune information sur leur échantillon de sujets (*i.e.* leur état de santé), sur les effets secondaires ou adverses possibles suite à l'administration de morphine, ni sur l'effet de la morphine au niveau de la microstructure du sommeil (intrusions alpha-delta, micro-éveils, le nombre d'éveils avec mouvements, les changements subits de stade du sommeil).

2.3.2. Études chez l'animal

Il est important de noter que cette section de la recension de la littérature dépasse largement les objectifs de cette thèse. Cependant, il demeure nécessaire de présenter la complexité des effets paradoxaux de la morphine sur le sommeil afin de comprendre les limites de la généralisation de ses effets sur le sommeil chez des sujets sains. Comme il a été mentionné ci-haut, les réactions comportementales varient qualitativement selon l'espèce. Par exemple, chez le rat, on observe un comportement de stupeur (Khazan, 1975), chez le lapin et le chien il se produit un comportement de sédation excessive (Albus et coll., 1972, Novack et coll., 1976) tandis que chez le chat, on observe un comportement exciteur (De Andrés et coll., 1984). Toutefois, ces

animaux ont tous en commun l'effet de dissociation comportement/EEG décrite plus tôt, et en règle générale, les études animales montrent que l'administration systémique ou intraventriculaire de morphine ou d'autres opioïdes (endogènes et exogènes) perturbe le SLP et le SP à plusieurs niveaux de manière dose-dépendante dans les premières heures suivant l'injection. Ces perturbations ont, en effet, été observées chez le rat (Khazan et coll., 1967; Arankowsky-Sandoval et Gold, 1995) le lapin (Albus et coll., 1972), le chien (Novack et coll., 1976) et le chat (Echols et Jewett, 1972; King et coll., 1981; Villablanca et coll., 1984).

Afin de localiser les structures intervenant dans la dissociation comportement/EEG, un groupe de chercheuses a étudié les effets de la morphine sur l'EEG des chats décérébrés (cerveau antérieur isolé du tronc cérébral). Deux études complémentaires (Corpas et De Andrés, 1991; De Andrés et Corpas, 1991) ont démontré que l'administration systémique de morphine chez les chats décérébrés produisait des effets distincts dans le cerveau antérieur complet et dans le tronc cérébral complet. En effet, il semblerait que la morphine entraîne une désynchronisation de l'EEG et un effet de suppression du sommeil dans le cerveau antérieur, tandis que dans le tronc cérébral complet, la morphine génère un comportement de sommeil et un effet de synchronisation de l'EEG accompagné d'une suppression dose-dépendante modérée du SP. Ces résultats suggèrent dès lors que des mécanismes prosencéphaliques et du tronc cérébral interviennent dans la production de la dissociation comportement/EEG produite par les opioïdes chez les animaux intacts.

Toutefois les effets de la morphine au niveau du tronc cérébral complet diffèrent de ceux observés suite à des microinjections locales dans certaines parties du tronc cérébral. Garzon et collaborateurs (1995) ont effectué des injections locales au niveau du tegmentum latéro-dorsal pontin dans la région du LC chez le chat. Ils se sont intéressés à cette région puisque la décharge spontanée des neurones du LC (notamment noradrénergiques) ralentie suite à des injections de morphine (Abercrombie et coll., 1988). Suite à l'administration locale de morphine et d'autres agonistes des récepteurs mu, delta et kappa dans la région du LC, ils n'ont pas constaté de dissociation EEG/comportement. Plus spécifiquement, ils ont remarqué que la morphine et la morphiceptine (agoniste des récepteurs mu) augmentaient sensiblement la durée totale ainsi que la durée moyenne des périodes de SLP, tandis que l'agoniste kappa produisait seulement une augmentation de la durée des épisodes de SLP. Ces auteurs ont souligné que les effets généraux observés durant ces expérimentations étaient spécifiques à la région du LC.

Il se produit des effets similaires par rapport à la dissociation EEG/comportement à la suite de microinjections locales de morphine et d'autres agonistes mu, delta et kappa dans le noyau du tractus solitaire (NTS). La région du NTS est reconnue pour son rôle dans la médiation des réflexes respiratoires et cardiovasculaires et, quand elle est stimulée, il se produit une synchronisation de l'EEG (Magnes et coll., 1961; Puizillout et coll., 1986; Nosjean et coll., 1987). Reinoso-Barbero et collaborateurs (1995) ont noté que des microinjections locales de

morphine entraînaient une augmentation dose-dépendante des manifestations comportementales et polygraphiques du SLP. Ces effets, bloqués par la naloxone, disparaissaient après des injections d'opioïdes réalisées aussi près qu'à un millimètre du NTS. Par conséquent, ils ont conclu que l'augmentation du SLP induite par la morphine demeure spécifique au site du NTS.

Toutefois, l'injection locale de morphine à d'autres niveaux du tronc cérébral comme la formation réticulée médiane pontique (mPRF) produit des effets contraires. Le mPRF est une région cholinocptive qui reçoit son influx cholinergique des parties plus rostrales du tronc cérébral dont les noyaux tegmentaires latéro-dorsaux (LDT) et les noyaux tegmentaires pédonculopontins (PPT). Il a été montré que des microinjections d'agents cholinomimétiques dans le mPRF augmentaient le SP et que la relâche d'acétylcholine était plus élevée dans le mPRF durant le SP (Baghdoyan, 1997; Leonard et Lydic, 1997). Les neurones cholinergiques et cholinocptifs dans la protubérance sont reconnus pour leur rôle de médiateurs au niveau des état d'éveils et de sommeil (Hobson et Stéride, 1986; Stéride et McCarley, 1990).

Keifer et collaborateurs (1992) ont vérifié l'hypothèse selon laquelle le mPRF intervient dans la capacité de la morphine d'inhiber le SP. Pour ce faire, ils ont effectué des microinjections de morphine dans le mPRF chez des chats non anesthésiés. Leurs résultats ont montré que l'administration pontique de morphine inhibait le sommeil non paradoxal et le SP (de 87%) de façon dose-dépendante. Ces effets étaient bloqués par des microinjections de naloxone dans le mPRF, ce qui

suggère toujours une médiation via les récepteurs opioïdes. Par conséquent, il semblerait que l'effet d'inhibition du SP suite à l'administration locale de morphine soit localisé, en partie, au mPRF. Quelques années plus tard, le même groupe de chercheurs (Cronin et coll., 1995) a trouvé que seulement les agonistes des récepteurs mu administrés localement dans le mPRF pouvaient significativement inhiber le SP. Il semble donc que les récepteurs mu jouent un rôle de médiateur sélectif dans l'inhibition du SP à la suite d'une injection locale de morphine dans le mPRF.

Puisque le mPRF est un site cholinergique où le SP peut être induit par des microinjections de carbachol (Baghdoyan et coll., 1993), il est possible qu'une perturbation de la transmission cholinergique joue un rôle médiateur quant aux effets de la morphine sur le SP. Forts de ce constat, Lydic et collaborateurs (1993) ont examiné l'hypothèse selon laquelle l'administration systémique de morphine entraînerait une diminution de la relâche de l'acétylcholine dans une région spécifique de la formation réticulée pontique : les champs tegmentaires gigantocellulaires (FTG). Après l'administration systémique de morphine chez des chats anesthésiés, les chercheurs ont en effet observé une baisse significative de la relâche d'acétylcholine à l'intérieur du mPRF. Ces résultats mis en regard de ceux de Keifer et collaborateurs (1992) leur ont permis d'émettre l'hypothèse suivante : la morphine pourrait causer l'inhibition du SP via des neurones cholinocéptifs, cholinergiques et noncholinergiques localisés dans le tronc cérébral pontique.

En résumé, l'administration de morphine au niveau du tronc cérébral complet

produit une synchronisation de l'EEG accompagnée d'une suppression modérée de SP qui est dose-dépendante. Plus précisément, des microinjections de morphine au niveau des structures du tronc cérébral postérieur comme le LC et le NTS montrent une synchronisation de l'EEG et des signes comportementaux de SLP, tandis que l'administration locale de morphine dans le mPRF inhibe le sommeil non paradoxal et le SP. L'injection de morphine au niveau des structures du cerveau antérieur produit surtout un effet de désynchronisation de l'EEG. Bien que les études présentées montrent quelques évidences du rôle des opioïdes dans les états de conscience, les mécanismes neuronaux impliqués dans la diminution du SLP et SP après l'administration de morphine demeurent non compris jusqu'à ce jour. Quelques études suggèrent que la morphine peut significativement diminuer le sommeil via une médiation cholinergique selon un mécanisme qui intègre une inhibition de l'acétylcholine dans la région du mPRF. Le Tableau 2 résume les effets de la morphine sur le sommeil de l'humain et des animaux présentés ci-haut.

TABLEAU 2. Résumé des effets de l'administration de morphine sur le sommeil.

Humains (ex-toxicomanes)	Humains normaux		Animaux		
Effets dose-dépendants		Dose clinique	Administration systémique	Administration locale	
↓ SLP ↓ SP ↓ Durée totale ↑ stade léger Réveils fréquents Insomnie subjective Ondes alpha-delta	↓ SLP ↓ SP ↑ stade 1 ↑ éveil Réveils fréquents	↓ SLP ???	↓ SLP ↓ SP Insomnie initiale Dissociation EEG/CPT	Cerveau antérieur EEG désynch.	Tronc cérébral EEG synch. CPT sommeil ↓ SP modéré LC: ↑ SLP NTS: ↑ SLP mPRF: ↓ SP; ↓ SNP

Légende : SLP = sommeil lent profond; SP = sommeil paradoxal; SNP = sommeil non paradoxal; CPT = comportement; désynch. = désynchronisé; synch. = synchronisé; LC = locus coeruleus; NTS = noyau du tractus solitaire; mPRF = formation réticulée médiane pontique.

2.4. Résumé de l'état des connaissances et rationnel du projet d'étude

La présente recension des écrits a permis de relever plusieurs études confirmant l'existence d'un lien étroit entre le sommeil et la douleur. Bien que la nature de cette relation demeure plus ou moins comprise, les études portent à croire que la sévérité de la douleur perturbe le sommeil et, en retour, que la privation de sommeil augmente la sensibilité à la douleur. Diverses populations cliniques de patients atteints de douleurs chroniques ou aiguës se plaignent fréquemment de perturbations du sommeil. Toutefois, la majorité des études effectuées en milieu clinique à ce sujet ont employé des mesures subjectives pour évaluer les PS. Aussi, peu d'entre elles ont spécifiquement investigué la nature des interrelations sommeil-douleur, ou ont tenu compte d'autres facteurs, notamment de la médication analgésique.

La littérature concernant les effets de la morphine sur le sommeil suggère de son côté que l'administration de cette substance produit une déficience dans le cycle éveil-sommeil, caractérisée par une inhibition dose-dépendante de SLP et de SP. Toutefois, des études menées chez des animaux ont montré que ces effets sont plus

complexes puisque la morphine peut entraîner à la fois des actions excitatrices et inhibitrices sur différents récepteurs et structures du SNC. Par conséquent, il est difficile de tirer des conclusions claires sur les effets précis des opioïdes sur le sommeil chez l'animal, et encore plus de généraliser d'éventuelles conclusions au sommeil de l'être humain. Très peu d'études se sont intéressées aux effets de la morphine sur le sommeil chez l'homme et les rares qui l'ont fait présentent des limites méthodologiques importantes, surtout en ce qui a trait à l'échantillon étudié d'ex-toxicomanes. À ce jour, autres que des résumés de communication, aucune étude n'a été publiée quant à l'effet d'une dose clinique de morphine sur le sommeil de sujets normaux.

Ainsi, les objectifs du programme de recherche ont été élaborés à partir de l'information présentée ci-haut. Puisque qu'il existe une relation intime entre le sommeil et la douleur, le premier objectif était d'étudier, parmi les multiples facteurs pouvant influencer les PS des patients hospitalisés pour des brûlures, l'impact de la douleur sur les PS et aussi d'étudier l'influence de la qualité du sommeil sur l'intensité de la douleur des brûlures qui est extrêmement variable d'un patient à l'autre et même d'une journée à l'autre (voir Raymond et Choinière, 2003). Le second objectif était d'étudier si l'analésie par opioïdes pouvait améliorer la qualité du sommeil évaluée de manière objective, comme le suggérait l'étude effectuée durant la maîtrise. Toutefois, puisque la littérature suggère que les opioïdes perturbent le sommeil, il semblait important d'étudier les effets d'une dose clinique de morphine sur le sommeil de sujet normaux dans un environnement contrôlé. Sur le plan clinique, les deux

études de cette thèse permettent de mieux comprendre les effets de l'analgésie par opioïdes sur le sommeil, et de mieux cibler les facteurs perturbant le sommeil des patients hospitalisés pour des brûlures et d'autres populations cliniques qui utilisent des traitements pharmacologiques par opioïdes . Les objectifs précis et les hypothèses de chacune des études de la thèse sont présentés ci-dessous.

3. OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES

3.1. Objectif de l'Étude 1

L'objectif principal de la première étude était d'évaluer la relation sommeil-douleur-médication analgésique en situation clinique et ce, ayant recours à des mesures objectives plutôt que subjectives du sommeil. Pour ce faire, nous avons étudié la qualité du sommeil chez des patients brûlés et défini la nature des perturbations de leur sommeil pendant tout leur séjour en hôpital. L'objectif secondaire était d'identifier certains facteurs pouvant contribuer aux perturbations de sommeil observées chez cette clientèle de patients.

3.2. Hypothèses de l'Étude 1

Sur la base des connaissances actuelles, on peut avancer les hypothèses suivantes :

- La qualité du sommeil chez des patients hospitalisés pour des brûlures est appauvrie en termes de la durée totale (minutes) et de fragmentation (fréquence et durée des épisodes d'éveil et des épisodes de sommeil).

- Chez ces patients, la qualité du sommeil est interreliée à l'intensité de la douleur ressentie durant la nuit et durant la journée. Cette relation se manifeste par une augmentation de l'intensité de la douleur durant la journée après une nuit de sommeil perturbé, alors que des douleurs intenses sont elles-mêmes associées à un mauvais sommeil nocturne (en termes des mesures de la qualité du sommeil décrites ci-haut).
- Il existe une relation significative et positive entre la qualité de l'analgésie durant la nuit et celle du sommeil. Un meilleur sommeil sera aussi associé à des doses moins importantes d'opioïdes administrées durant la journée du lendemain.

3.3. Considérations méthodologiques pour l'Étude 1

Bien que la polysomnographie (PSG) soit considérée comme l'étalon de référence pour décrire les stades de sommeil et identifier les troubles de sommeil, il demeure que ce type de mesure est très coûteux et qu'il exige beaucoup de temps. Les enregistrements PSG sont composés de trois mesures standard pour définir les stades de sommeil, soit des mesures de l'EEG, de l'EMG et de l'EOG. Pour ce faire, des électrodes cutanées sont placées au niveau cérébral selon un système de repères 10-20 (Jasper, 1958) pour l'EEG, sur le menton pour l'EMG et autour des yeux pour l'EOG. D'autres paramètres souvent ajoutés incluent des mesures EMG au niveau des jambes (tibialis antérieur) et des mâchoires (masséters), et des mesures respiratoires et cardiaques (Carskadon et Dement 2000). Évidemment, l'utilisation de ces diverses

électrodes cutanées est difficilement applicable chez des patients hospitalisés et encore plus sur des patients brûlés qui sont souvent atteints au visage.

L'actigraphie (ACT) se veut une méthode objective alternative qui présente de nombreux avantages. L'ACT est un petit appareil qui ressemble à une montre et se porte au poignet. Certains de ces appareils ne mesurent pas plus de 2,5 x 0,9 cm et ne pèsent que 14 g. Cette méthode permet facilement d'évaluer l'activité sur une période de 24 heures. En fait, l'ACT est une mesure de l'activité motrice qui permet un enregistrement continu sur quelques jours, voire quelques semaines. L'instrument fonctionne selon le postulat de base suivant : par rapport à l'état d'éveil, l'activité motrice est réduite durant le sommeil; par conséquent, l'ACT permet d'étudier indirectement le sommeil. En effet, l'ACT enregistre le niveau d'activité/inactivité, et cette information est ensuite analysée par un algorithme qui estime les états d'éveil et de sommeil et qui offre, entre autre, des mesures de latence et de durée du sommeil, du nombre et de la durée des réveils.

Dans une récente revue de toutes les études portant sur l'actigraphie depuis 1995, Ancoli-Israel et collaborateurs (2003) conclut qu'en comparaison avec le PSG, l'ACT s'avère une méthode valide et fiable pour estimer le sommeil chez des sujets sains normaux d'âge adulte. Ainsi, chez les jeunes adultes en santé, il est rapporté que les mesures ACT et PSG sont corrélées de 0.91 à 0.97 pour la distinction entre l'éveil et le sommeil, la durée totale du sommeil, l'éveil après l'endormissement et pour l'efficacité et la latence au sommeil (Jean-Louis et coll., 1996; 2001, Blood et coll.,

1997). Cependant, l'ACT est moins fiable pour les mesures spécifiques comme la latence et l'efficacité du sommeil et la fin de la période de sommeil.

L'ACT serait par ailleurs une méthode moins fiable pour estimer la durée du sommeil lorsque celui-ci se fait de plus en plus perturbé (Ancoli-Israel et coll., 2003). En fait, une des plus grandes faiblesses de l'ACT réside dans le fait qu'il distingue mal les périodes de repos (où le sujet est allongé sans bouger) des périodes de sommeil, et par conséquent surestime le sommeil (Tryon, 1991). Ainsi, les mesures ACT sont moins fiables pour estimer un sommeil perturbé (voir Ancoli-Israel et coll., 2003 pour revue complète). En effet, chez les populations cliniques, la concordance des mesures ACT avec celles de PSG se situe entre 78 et 82% (Sadeh et coll., 1989; Hauri et Wisbey, 1992). Par contre, une étude récemment effectuée avec des personnes âgées en clinique a dévoilé que les mesures ACT et PSG étaient corrélées de 0.81 à 0.91 pour la durée totale du sommeil (Ancoli-Israel et coll., 1997). De plus, Lavie et collaborateurs (1992) ont appliqué des mesures ACT chez des patients souffrant de douleur chronique et chez des sujets contrôles et leurs résultats indiquaient que l'ACT était en mesure de montrer que les patients souffrant de douleur chronique avaient un sommeil plus fragmenté que les sujets contrôles. Les résultats de ces différentes études suggèrent alors que l'ACT est un instrument sensible, capable de détecter un sommeil perturbé.

Ainsi, puisque l'ACT est simple et économique à utiliser, et facilement applicable au milieu clinique (Ancoli-Israel et coll., 1997; Redeker et coll., 1996;

Shilo et coll., 1999), nous avons opté pour l'utilisation de cette mesure pour évaluer le sommeil des patients brûlés traités en milieu hospitalier. Pour ce faire, nous avons utilisé le mode d'enregistrement le plus sensible et spécifique (HI proportional Integrating mode) (Jean-Louis et coll., 2001) puisque les patients brûlés hospitalisés sont souvent allongés au lit sans dormir. Nous avons aussi choisi d'appliquer l'algorithme UCSD (décrit en détail dans l'annexe 7.4) pour estimer les variables du sommeil. Il est aussi important de noter que nous avons seulement tenu compte des variables de durée des périodes d'éveil et de sommeil (et non des variables qui sont souvent moins bien corrélées avec les mesures PSG comme mentionné ci-haut) et nous avons utilisé la durée totale de l'éveil durant la nuit lors de l'évaluation des relations sommeil-douleur-analgésie, afin d'éviter l'utilisation d'une variable (durée totale du sommeil) qui pourrait surestimer le sommeil.

3.4. Objectifs de l'Étude 2

Puisque les opioïdes, dont la morphine, constituent des analgésiques de premier choix pour traiter plusieurs types de douleurs, il demeure important d'évaluer de façon précise leurs effets sur le sommeil. Pour ce faire, une étude polysomnographique chez de sujets normaux présente davantage d'attrait (en comparaison à des ex-toxicomanes) et est plus facile d'utilisation (par rapport à des patients hospitalisés) afin de caractériser les effets de la morphine sur l'architecture du sommeil. Par conséquent, l'objectif premier de la seconde étude était d'examiner les effets de l'administration de doses cliniques de morphine sur la qualité du sommeil chez des sujets sains dans un cadre expérimental. Pour ce faire, nous avons comparé

les effets de la morphine à ceux d'une solution placebo sur divers paramètres incluant l'endormissement, la structure des stades de sommeil et la microstructure du sommeil (intrusions alpha-delta, EEG-éveils, nombre d'éveils avec mouvements, changements subits de stade du sommeil, réveils comportementaux).

3.5. Hypothèses de l'Étude 2

Les connaissances actuelles répertoriées dans la recension des écrits permettent d'avancer les hypothèses suivantes :

- L'administration aiguë d'une dose thérapeutique de morphine entraîne des perturbations au niveau de la structure du sommeil, surtout au niveau de la durée totale de sommeil, de la durée du SLP et du SP.

4. MÉTHODOLOGIE ET RÉSULTATS

ARTICLES DE RECHERCHE

4.1 PREMIER ARTICLE

Pain, analgesia and sleep disturbances in adults hospitalized for burn injuries.

Isabelle Raymond, MSc^a (1), Sonia Ancoli-Israel, PhD^b (2), Manon Choinière, PhD^a (1).

^aCentre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, ^bSleep Disorders Clinic, VASDHS, San Diego California.

*(1) Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, Université de Montréal
(2) Department of Psychiatry, University of California San Diego*

ARTICLE ACCEPTÉ DANS SLEEP MEDICINE

REPRODUIT AVEC LA PERMISSION DE :
Dr. CHOKROVERTY, RÉDACTEUR EN CHEF

(VOIR LETTRE DE CONFIRMATION EN ANNEXE)

Background and purpose. Sleep disturbances are frequently reported in hospitalized patients. We have recently shown significant daily relationships between poor sleep and acute burn pain during the first week of hospitalization, where poor sleep leads to reports of higher pain intensity and in return, greater pain affects quality of sleep. This prospective study was designed to objectively evaluate sleep disturbances in hospitalized burn patients and further evaluate their relationships with pain intensity and administered medication.

Methods. Sixteen non-ventilated burn patients wore an actigraph (Ambulatory Monitoring, Inc.) during hospitalization (N of 24-hour observations = 164). Sleep measures included duration and fragmentation (# of awakenings, mean duration of awakenings, mean duration of sleep episodes). Pain intensity was assessed at rest (nighttime, morning, during the day) and following therapeutic procedures known to be painful (e.g., dressing changes).

Results. Although sleep duration was extremely variable, patients slept an average of five 1/2 hours a night with numerous awakenings. During the day, patients often took naps bringing their total sleep time to 8 hours. Regression analyses showed significant temporal relationships between sleep, pain and analgesic medication such that a night of poor sleep was followed by a significantly more painful day, and higher analgesic intake. Further, high levels of pain and analgesic medication during the day were both significant predictors of poor sleep on the following night.

Conclusions. These results obtained with objective measures support previous findings that subjective sleep quality following burn injuries is poor, and strengthen the evidence of a relationship between sleep and sensitivity to pain. Nonetheless,

further analyses are necessary to determine and dissociate the effects of pain intensity and analgesic medication on sleep.

1. Introduction

Sleep disturbances are frequently reported by hospitalized patients whether in intensive or acute care, surgical and/or burn unit [1-6]. Both exogenous (*i.e.* noise, bright lights and medical interventions) and endogenous (*i.e.* pain, discomfort, anxiety) factors have been proposed as potential causes. Although very few of these possibilities have been thoroughly studied, pain appears to be an important factor and has been reported as being the principal cause of sleep disturbances in hospitalized populations [7].

Hospitalized burn patients commonly experience severe pain during their required treatments. Burn pain is difficult to control because of its unique characteristics (*e.g.* extreme intensity), its multiple components (background, breakthrough and procedural pain) and its changing pattern over time. As a result, daily analgesic requirements may vary considerably. Further, unlike other types of pain (*i.e.* postoperative pain), burn pain intensity does not decline with time as new sources of pain are introduced over the course of treatment (see Choinière and Meyer *et al.* [8-10] for complete reviews). In a recent study, we reported poor sleep during the first week of hospitalization following burn injuries [5]. Moreover, we have shown a significant daily relationship between acute burn pain and sleep, where poor sleep leads to reports of higher pain intensity and in return, greater pain affects quality

of sleep. Further, it was suggested that this vicious cycle may worsen over time since prolonged pain could lead to further exacerbation of sleep disturbances, which have been reported up to one year after hospital discharge [11-13].

Most studies however, have used self-reports to examine sleep in these patients. To date, only one study has objectively measured sleep in hospitalized burn patients [14]. These authors recorded sleep in mechanically ventilated pediatric patients and found that sleep was severely fragmented, showing marked reductions in slow wave sleep (*i.e.* deep sleep) and rapid eye movement (REM) sleep. Nevertheless, these results were extremely variable, and the authors did not explore possible contributing factors such as pain or medication. In view of the few available reports, we presume that hospitalized burn patients present with severe sleep disturbances, and that these disturbances are related to pain intensity throughout hospitalization. Hence, the purpose of the present study was to (1) objectively evaluate sleep quality of burn patients, and (2) and to further investigate daily temporal relationships between sleep disturbances, pain intensity and medication throughout the duration of hospitalization.

2. Methods

2.1. Patients

Patients were recruited among successive admissions to the Burn Centre of the Hotel-Dieu du Centre hospitalier de l'Université de Montréal between January 2002 and March 2003. Patients under 50 years of age were invited to participate in this study when admitted to the hospital within 96 hours of initial injuries and expecting to

be hospitalized for at least five days. Participants had to be conscious, alert and capable of answering questionnaires in French or English. Patients suffering from active neurological and/or psychiatric disorders, as well as those requiring assisted mechanical ventilation were excluded from the study. Twenty-five patients fitting the selection criteria were admitted to the Burn Centre during the time course of the study. Of these, one refused to participate, six were missed, and two were subsequently excluded since they were nightshift workers. A final sample of 16 patients consented to participate. The institution's Scientific and Ethics Committees approved the protocol. Patients were not paid for their participation.

2.2. Procedure

Patients were approached between 24 and 96 hours following admission to the hospital by either the first author or one of the trained research nurses and the procedures of the study were explained. Once consent forms were signed, patients completed the *Pittsburg Sleep Questionnaire Index* to assess pre-hospitalization sleep quality and disturbances. At that time, an actigraph was placed on patients' wrist. During the following weekdays, structured interviews were conducted between 07:30 and 09:00 to collect information on subjective quality of sleep during the preceding night as well as pain intensity levels. Whether patients stayed in a private or semi-private room each night was also noted. Interviews lasted 5-10 minutes and continued throughout the duration of hospitalization.

2.3. Sleep Assessment

2.3.1. Pre-existing Sleep Disturbances

The *Pittsburg Sleep Questionnaire Index* (PSQI) [15] is a self-rated questionnaire assessing sleep quality, habits and disturbances over a one-month period. This questionnaire consists of 19 items generating a global index score that provides an overall measure of sleep quality. A global index score of six and higher is indicative of poor sleep quality. The instrument has strong internal consistency and construct validity for use in a variety of clinical populations [16].

2.3.2. Actigraphic Measures

Actigraphy is an objective measure of activity that provides continuous measurement of movement for consecutive days or weeks, and has been used in different patient populations to assess sleep where electrophysiological recordings are not practical [17-19]. When placed on the wrist, actigraphs provide a measure of activity that has been validated to distinguish waking from sleep and is comparable to polysomnography (see Ancoli-Israel *et al.* [20] for complete review). In the present study, sleep and wake were estimated using a MicroMini Motionlogger Actigraph (Ambulatory Monitoring, Inc., Ardsley, NY) placed on the least wounded wrist.

The MicroMini is a waterproof device measuring 2,5 X 0,9 cm and weighing only 14 g. The MicroMini works by utilizing a precision piezoelectric bimorph-ceramic cantilevered beam, which generates a voltage each time the device is moved. That voltage is passed to the analog circuitry, where the original signal is amplified, filtered (2-3 Hz) and stored. The present data were collected in HI Proportional-

Integrating Mode (HI PIM), a high-resolution measurement (range 0-65000) of the area under the rectified analog signal, which is designed to investigate more sedentary levels of motion. The accumulated count of the signal over a one-minute time period (epoch) is stored in the memory of the device. Although the MicroMini can record activity for up to 22 days, data were uploaded into a computer once a week. Sleep and wake activity was automatically scored with the validated UCSD algorithm [21] provided with the accompanying software (Action-W, version 2.4.15).

2.3.3. Subjective Sleep Quality

Patients were asked to rate how they slept during the previous night using a visual analogue scale (VAS) [22] consisting of a 10 cm horizontal line where the leftmost extreme corresponded to “slept very poorly” and the rightmost to “slept very well”. Patients also estimated the duration of their sleep, and the frequency and sources of awakenings. Finally, patients were asked to rate sleep satisfaction on a similar VAS where the leftmost extreme corresponded to “not at all satisfied” and the rightmost to “very satisfied”.

2.4. Pain Assessment

The intensity of pain was assessed with a visual analogue thermometer (VAT). This instrument is an adapted version of the popular VAS developed by Scott and Huskisson [23]. The VAT consists of a white plastified rigid band on which lies a 10 cm black horizontal opening where the leftmost extreme corresponds to “no pain at all” and the rightmost to “unbearable pain”. Patients rate the intensity of their pain

from a red moveable indicator inserted in the black opening, which is quantified with the 10 cm scale on the back of the instrument. The VAT is sensitive, reliable and simple to apply [24-25]. During the day, the treating nurse assessed pain levels (background pain) every four hours. Background pain levels were averaged to produce a single score for each day. In addition, the first author or a research nurse met with the patients within 30 minutes following a dressing change or other painful therapeutic procedures to assess maximum and average pain levels during this period using the same VAT pain scale.

2.5. Medication and Other Medical Information

Opioid medication was administered according to a standardized protocol in the burn center. As part of their clinical care, patients were provided with one prescription for background pain consisting of a continuous intravenous (IV) infusion or oral sustained-release formulation of morphine along with rescue doses given as needed. A second prescription, consisting of IV bolus of morphine or oral short-acting morphine, was provided for procedural pain (i.e. therapeutic procedures). Anxiolytic medication consisted of either lorazepam or oxazepam, and was administered as needed during the day, at bedtime and/or during the night. A research nurse reviewed all patients' medical charts to record information on analgesic and anxiolytic medications administered during the study (type, dose, route). Demographic information as well as information about burn type and severity (expressed in percent of total burnt surface area (TBSA)) were also extracted from the medical charts.

2.6. *Data and Statistical Analysis*

Patient characteristics, along with sleep, pain and medication variables were first analyzed with descriptive statistics. Actigraph data were evaluated for the 24-hour night/day cycle, and then divided into night (23:00 to 07:59) and day (08:00 to 22:59) periods based on the burn centre routine. The sleep algorithm provided measures of sleep duration (minutes), including total sleep time (TST) and total wake time (TWT), as well as measures of sleep fragmentation including total number of awakenings (#AW), number of long awakenings i.e., lasting more than five minutes (#LAW), mean duration of awakenings (MDAW), and mean duration of sleep episodes (MDSEP).

Daily temporal relationships were examined between sleep during the nighttime period, pain intensity and medication intake. Firstly, the model was aimed at evaluating relationships between nighttime sleep, pain intensity and medication during that same night (Figure 1A). Further, the model assessed relationships between nighttime sleep, pain intensity and medication on the following day (Figure 1B). Lastly, the model evaluated relationships between pain intensity (background and procedural) and medication during the day with sleep on the following night (Figure 1C).

Since duration of hospitalization (hence duration of the study) was different for each subject, daily temporal relationships were computed using a generalized least squares estimator method with mixed procedure of SAS statistical software (version 8,

SAS Institute Inc., Cary, NC). This method was based on a regression model where the error structure was a first order autoregressive type (AR (1)) for each subject, and independent between subjects. This approach allowed for the use of both within- and between-subject observations for the same regression, increasing statistical power [26-27]. The model selection for the regression analyses was done manually with a backward approach.

3. Results

3.1. Descriptive Statistics

3.1.1. Patient Characteristics

Thirteen men and three women between 21 and 49 years (mean = 35.4 years \pm 9.3) participated in the study. Total body surface area burned (TBSA) excluding 1st degree burns varied between 1 and 14.5% (mean = 7.2 \pm 5). One patient suffered over 50% TBSA consisting mostly of 1st degree burns. All but one patient were operated for skin grafts as part of treatment for their injuries (range = 1-3 operations; mean = 1.2 \pm 0.7). Patients were hospitalized for an average length of 14 days (range = 5-23; SD = 4.7). Most patients rated pre-injury sleep quality as being good (mean PSQI = 4.5 \pm 4.1); all but two scores on the PSQI were below six. None of the patients reported any prior medical condition likely to influence sleep or pain reports. Sleep quality, pain intensity as well as medication data were collected for a total of 164 days and nights. Patients were interviewed for an average of 10.1 days (range = 3-18; SD = 4.2).

3.1.2. Sleep Patterns During Hospitalization

Actigraph recordings revealed that patients slept an average of 332 minutes (approx. 5.5 hours) (SD = 1.8) during the night with frequent #AW and #LAW, although these results were extremely variable from day to day and from patient to patient (Table 1). Indeed, one patient's recordings revealed only 162 minutes of sleep for the entire 24-hour cycle, whereas another patient slept a total of 14 hours. Further, patients slept in short episodes as the average duration of sleep episodes was only 15.6 minutes (SD = 10.9). In fact, the longest continuous sleep episodes recorded during the night was 60 minutes in average length (range = 14-257). During the day, patients usually napped for approximately an hour, though again, not continuously. Sleep episodes were frequent (mean = 7.5; range 0-25) and lasted an average of 7 minutes (SD = 5.6). Overall, continuous recordings over a 24 hour-period revealed that patients slept more than eight hours during the entire night/day cycle, with the longest continuous sleep episode lasting 282 minutes or approximately 4 ½ hours.

Patients' subjective sleep impressions are also shown in Table 1. Patients reported sleeping an average of 6.5 hours during the night with frequent awakenings (mean = 3.8 ± 7.5). The sources of awakenings as determined by patients are mentioned in Table 2. Although many factors were named, discomfort and pain were repeatedly mentioned as reasons for nighttime awakenings. Pain intensity levels at night and during the day, along with analgesic and anxiolytic medication dosage are identified in Table 3.

3.2. Interrelationships between Sleep Quality, Pain Intensity and Medication

3.2.1. Sleep Measures as Independent Variables

Regression analyses were conducted to assess daily temporal relationships as described above. The first set was aimed at predicting pain intensity and analgesic medication during the same night, and on the following day. Separate analyses were conducted for each pain and medication variable. Independent variables entered into the first model included mean activity levels, TWT, and measures of sleep fragmentation previously listed. The number of observations varied between the sets of regression analyses since not all patients completed all variables at each time. As seen in Table 4, longer TWT was significantly related to higher pain intensity that night and upon awakening the next day. Frequent awakenings (#AW) during the night were also associated with higher procedural pain during the following day. Hence, patients with poor sleep, defined in terms of duration and fragmentation experienced more pain during the night, when they woke up, and during therapeutic procedures on the following day.

Relationships between sleep variables and medication revealed that TWT was significantly associated with higher doses of analgesic medication during the same night and during the following day. Therefore, patients who spent more time awake during the night required higher doses of morphine during the entire 24-hour period.

3.2.2. Pain Measures and Medication as Independent Variables

Other sets of analyses were aimed at predicting sleep quality (Table 5).

Independent variables entered into this model included background and procedural pain intensity during the day, pain during the night, as well as medication data (*i.e.* daytime and nighttime doses of analgesic and anxiolytics). Whether patients slept in a private room was evaluated independently. Again, separate analyses were conducted for each sleep variable, and the number of observations varied for each set of regression analyses. Higher background pain levels were significantly related to more #LAW on the following night, whereas higher procedural pain was a significant predictor of more TWT and #LAW and shorter MDSEP during the following night. Thus patients experiencing more pain during the day slept fewer hours and had more awakenings during the following night.

Higher nighttime doses of analgesic medication were associated with higher mean activity levels at night, longer TWT, longer MDAW and shorter MDSEP. In addition, higher doses of analgesic medication administered during the day was related to more #AW, more #LAW and shorter duration of mean sleep episodes during the following night. Therefore patients receiving higher doses of analgesics slept less and woke up more often. On the contrary, administration of anxiolytic medication during the day was associated with less TWT, and fewer #LAW, indicating better sleep during the following night.

Further analyses evaluating relationships between pain and analgesic

medication data revealed significant relationships between these variables where higher pain intensity was related to higher analgesic intake at different times during the day. Indeed, patients reporting higher pain upon awakening, and higher background pain levels received higher doses of analgesic medication at different times during the day (all p s ≤ 0.03).

4. Discussion

4.1. Sleep quality during hospitalization

The results of this study indicate that hospitalized burn patients have poor nighttime sleep defined in terms of duration and fragmentation. The present results of objectively measured sleep disturbances confirm ours, and other previous findings of reported disturbed sleep in hospitalized burn patients [5,6,12,13]. Further, the vacillating sleep patterns observed in the current study are similar to those found by other hospital studies whether they include surgical, intensive or acute care patients [1-6]. The current findings therefore emphasize the importance of treating sleep disturbances in hospitalized patients.

4.2. Interrelationships between nighttime sleep and pain intensity

Results from the regression analyses revealed that longer wake time and frequent awakenings were predictors of higher pain intensity during the same night, and on the following day upon awakening and during therapeutic procedures. These significant relationships support our previous findings where subjective estimations of

sleep fragmentation and lower sleep quality predicted higher pain intensity at night and during the following day [5]. However, unlike our earlier results, the current analyses also revealed significant relationships between daytime pain and sleep measures on the following night. Indeed, higher background and procedural pain intensity were predictors of sleep duration and fragmentation during the following night. Hence, the present results support the existence of a temporal circular relationship between sleep and acute pain within 10 days following burn injuries, which has only been observed in chronic pain patients to date [28]. It is likely that these relationships were not observed in our previous study may be because of the shorter five-day assessment period.

The present results underline the importance and need for studies to examine whether therapies to reduce both sleep disturbances and pain intensity to avoid, or in the least, moderate the development of this vicious cycle. Treatments to reduce sleep disturbances could include simple behavioral modifications in staff routine, offering patients an extended period of time of rest with no disturbances. Indeed, our results indicated that nursing procedures were ranked second as sources of nighttime and morning awakenings. Further, patients also mentioned noise and their roommate as causes for nighttime awakenings. Our results also revealed a tendency for patients sleeping in a private room to have longer sleep episodes than patients who had a roommate (Table 5). Although these factors were not evaluated *per se*, offering a comfortable sleep friendly environment might help to improve sleep in hospitalized patients.

Pharmacological therapies to improve sleep often include the use of hypnotic/sedatives. Though administration of these medications improves sleep onset latency, they also alter sleep architecture by reducing SWS and REM sleep [29]. Newer non-benzodiazepine hypnotics (*i.e.* zolpidem, zaleplon) do not produce such effects on sleep architecture [29], and so future studies should evaluate their potentially beneficial role in this type of setting. Results from the current study did not reveal any positive or negative influences of benzodiazepines administered during the evening/night. However, results did show improvements in both sleep duration and fragmentation when anxiolytic medication was administered during the day. Anxiety has been suggested as playing an important role in maintaining the pain-sleeplessness cycle [30], thus reducing or alleviating symptoms of anxiety may certainly improve sleep quality on the following night. The current results also indicate that reduction of pain during the day and at night may promote better sleep and perhaps lessen the pain on the following day. In fact, providing effective analgesia is considered to be one of the most helpful interventions to reduce sleep disturbances in painful medical illness [31-32]. However, as seen in the next section, our current data offer conflicting results.

4.3. Interrelationships between nighttime sleep and analgesic medication

Regression analyses between sleep variables and analgesic medication revealed that longer wake time predicted higher analgesic doses administered during the night, and during the following day. Inversely, results also showed that higher analgesic

doses administered during the night predicted higher activity levels, longer TWT, longer awakenings and shorter sleep episodes during that night. Regression analyses further revealed that higher doses of analgesic medication administered during the day were related to more fragmented sleep on the following night, as indicated by more frequent awakenings, long awakenings, and shorter sleep episodes. Together these analyses suggest that analgesic intake may influence sleep quality and vice versa. These results challenge our previous findings [5] where patients' subjective sleep impressions improved with higher doses of analgesic medication. This difference in outcomes could be due to the nature of sleep measures that were used. Indeed, patients' sense of sleep often [33-34], but does not always agree with objective measures [35-36].

In addition, these current interrelationships are not causal relationships, and may be influenced by other medical factors. Certainly, it is conceivable that analgesic intake was influenced by pain intensity, which in turn, is related to sleep quality. Indeed, further analyses of our results showed positive significant relationships between pain intensity and analgesic intake at different times during the day. This interpretation is further supported by studies in various pain populations, where higher pain levels usually correlate with higher analgesic intake [37-38]. Hence, analgesic medication is likely to be part of the daily pain-sleeplessness cycle, where poor sleep influences pain thresholds, and consequently higher doses of analgesics are required.

Although it is generally believed that opioids disturb sleep [39], their effects in populations other than nondependent opioid addicts remain ambiguous, including for patients in pain [40-41]. A recent study conducted in our laboratory with healthy young subjects revealed that acute clinical doses of morphine brought a decrease in SWS and REM sleep, without affecting total sleep time, nor increasing the number of awakenings (unpublished observations). Based on these results, it was concluded that opioid medication appears to alter sleep in ways similar to other types of medications such as sedative/hypnotics. Although actigraph recordings do not measure different sleep stages, the present study revealed mostly disturbances in duration and fragmentation of nighttime sleep. Thus, as sleep disturbances observed in our patient population are different in nature, it is possible that they are attributable to disrupting factors other than opioid analgesics. Nonetheless, future studies are needed to assess and dissociate the effects of pain and opioid analgesics on sleep, and to evaluate proper therapies to improve both sleep disturbances and pain in hospitalized patients.

Acknowledgements

This work was supported by a grant from the Fondation des pompiers du Québec par les grands brûlés. I.R. was supported as PHD trainee by the Canadian Institutes of Health Research and by les Fonds de la Recherche en Santé du Québec (FRSQ). M.C. was supported as a Senior Clinician Scientist also by the FRSQ. S.A-I. was supported by both NCI CA85264 and NIA AG08415 grants. We thank Suzanne Paris, Hélène Lanctôt and Julie Canaan for help with data collection and medical chart

review. We are also grateful to Miguel Chagnon for help with statistical analyses and to patients and staff of the burn unit.

References

1. Wooten V. Medical Causes of Insomnia. In: Kryger M.H., Roth T., Dement W.C., editors. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. W.B. Saunders Company, Philadelphia; 1994. p. 509-22.
2. Rosenberg-Adamsen S., Kehlet H., Dodds C., Rosenberg J. Postoperative Sleep Disturbances: Mechanisms and Clinical Implications, *Br J Anaesth* 1996;76:552-9.
3. Redeker N.S Sleep in acute care settings: an integrative review. *J Nurs Scholarsh* 2000;32(1):31-8.
4. Gabor JY, Cooper AB, Hanly PJ Sleep disruption in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2001;7(1):21-7.
5. Raymond I., Nielsen TA, Lavigne G.J., Manzini C., Choinière M. Quality of sleep and its daily relationship to pain intensity in hospitalized adult burn patients. *Pain* 2001;92(3):381-8.
6. Rose M., Sanford A., Thomas C., Opp M. Factors Altering the Sleep of Burned Children, *Sleep* 2001;24:45-51.
7. Closs S.J. Patient's Night-time Pain, Analgesic Provision and Sleep after Surgery, *Int J Nurs Stud* 1992;29:381-92.
8. Choinière M. Pain of Burns. In: Wall PD, Melzack R, editors. *Textbook of Pain*. London: Churchill Livingstone; 1994. p. 523-37.
9. Meyer W.J. Marvin J.A. Patterson D.R. TCBP. Management of pain and other discomforts in burned patients. In: Herdon D.N. editor. *Total Burn Care*. London, W.B. Saunders; 2002. p.747-65.
10. Choinière M. Pain of Burns. In: Melzack R. & Wall P.D. (Eds) *Handbook of Pain Management: A Clinical Companion to Textbook of Pain*. Churchill

Livingston, London; 2003 p. 591-601.

11. Kravitz M., McCoy B.J., Tomkins D.M., Daly W., Mulligan J., McCauley R.L. et al. Sleep Disorders in Children After Burn Injury. *J Burn Care Rehabil* 1993;14(1):83-90.
12. Lawrence J.W., Fauerbach J., Eudell E., Ware L., Munster A.M. Sleep Disturbances After Burn Injury: A Frequent Yet Understudied Complication. *J Burn Care Rehabil* 1998;19(6):480-6.
13. Boeve S.A., Aaron L.A., Martin-Herz S.P., Peterson A. CVHDMPPDR. Sleep disturbances after burn injury. *J Burn Care Rehabil* 2002;23:32-8.
14. Gottschlich M.M., Jenkins M.E., Mayes T., Khoury J., Kramer M., Warden G.D. et al. A Prospective Clinical Study of the Polysomnographic Stages of Sleep After Burn Injury. *J Burn Care Rehabil* 1994;15(6):486-92.
15. Buysse D.J., Reynolds C.F.3rd, Monk T.H., Berman S.R., Kupfer D.J. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28(2):193-213.
16. Carpenter J.S., Andrykowski M.A. Psychometric evaluation of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *J Psychosom Res* 1998;45(1):5-13.
17. Redeker N.S., Mason D.J., Wykpiasz E., Glica B. Sleep patterns in women after coronary artery bypass surgery. *Appl Nurs Res* 1996;9(3):115-22.
18. Ancoli-Israel S., Clopton P., Klauber M.R., Fell R., Mason W. Use of Wrist Actigraphy for Monitoring Sleep/Wake in Demented Nursing-Home Patients, *Sleep* 1997;20:24-7.
19. Shilo L., Dagan Y., Smorjik Y., Weinberg U., Dolev S., Komptel B. et al. Patients in the intensive care unit suffer from severe lack of sleep associated with loss of normal melatonin secretion pattern. *Am J Med Sci* 1999;317(5):278-81.

20. Ancoli-Israel S., Cole R., Alessi C., Chambers M., Moorcroft W., Pollack C. The Role of Actigraphy in the Study of Sleep and Circadian Rhythms, *Sleep* 2003;26:342-92.
21. Jean-Louis G., Kripke D.F., Mason W.J., Elliott J.A., Youngstedt S.D. Sleep estimation from wrist movement quantified by different actigraphic modalities. *J Neurosci Methods* 2001;105:185-91.
22. McDowell I., Newell C. Pain Measurements. In: McDowell I, Newell C, editors. *Measuring Health. A Guide to Rating Scales and Questionnaires*. New York: Oxford University Press; 1996 pp.335-46.
23. Scott J., Huskisson E.C. Graphic Representation of Pain. *Pain* 1976;2:175-84
24. Choinière, M., Auger, F., Latarjet, J. Visual analogue thermometer: A valid and useful instrument for measuring pain in burn patients. *Burns* 1994;20:229–235.
25. Choinière M., Amsel R. A visual analogue thermometer for measuring pain intensity. *J Pain Symptom Manage* 1996;11(5):299-311.
26. Littell RC., Milliken GA., Stroup WW., Wolfinger RD., *SAS System for Mixed Models*, Cary, NC: SAS Institute Inc; 1996. p.493
27. Johnston J. *Econometric Methods* 3rd ed, NY: McGraw-Hill Inc; 1984. p. 291
28. Affleck G., Urrows S., Tennen H., Higgins P., Abeles M. Sequential Daily Relations of Sleep, Pain Intensity, and Attention to Pain among Women with Fibromyalgia, *Pain* 1996;68:363-8.
29. Mendelson W.B. Hypnotics: basic mechanisms and pharmacology. In: Kryger M, Roth T, Dement WC, editors. *Principals and Practice of Sleep Medicine*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000 pp. 407–13
30. Phillips G.D. Cousins M.J. *Neurological Mechanisms of Pain and the*

Relationship of Pain, Anxiety, and Sleep. In: Cousins M.J. and Phillips G.D. editors. *Acute Pain Management*, New York: Churchill Livingstone, 1986 pp. 21-48.

31. Cohen MJM, Menefee LA, Doghramji K, Anderson WR, Frank ED. Sleep in chronic pain: problems and treatments. *Int Rev Psychiatry* 2000;12:115-26.
32. Closs SJ. Patient's night-time pain, analgesic provision and sleep after surgery. *Int J Nurs Stud* 1992;29:381-92.
33. Lamberg L. Chronic Pain Linked with Poor Sleep; Exploration of Causes and Treatment. *JAMA* 1999;281:691-692.
34. Kushida CA, Chang A, Gadkary C, Guilleminault C, Carrillo O, Dement WC. Comparison of actigraphic, polysomnographic, and subjective assessment of sleep parameters in sleep-disordered patients. *Sleep Med* 2001;2:389-96.
35. Baker FC, Maloney S, Driver HS. A comparison of subjective estimates of sleep with objective polysomnographic data in healthy men and women. *J Psychosom Res.* 1999;47:335-41.
36. Means MK, Edinger JD, Glenn DM, Fins AI. Accuracy of sleep perceptions among insomnia sufferers and normal sleepers. *Sleep Med.* 2003;4:285-96.
37. Puntillo K. Weiss SJ, Pain: its mediators and associated morbidity in critically ill cardiovascular surgical patients. *Nurs Res* 1994;43: 31-36.
38. Carroll, KC, Atkins PJ, Herold GR, Mlcek CA, Shively M, Clopton P, Glaser DN. Pain assessment and management in critically ill postoperative and trauma patients: A multisite study. *Am J Crit Care*, 1999, 8, 105-117.
39. Kay DC, Eisenstein RB, Jasinski DR. Morphine effects on human REM state, waking state and NREM sleep. *Psychopharmacologia* 1969;14:404-16.
40. Knill RL, Moote CA, Skinner MI, Rose EA. Anesthesia with abdominal

surgery leads to intense REM sleep during the first postoperative week. *Anesthesiology* 1990;73:52–61.

41. Cronin A, Keifer JC, Davies MF, King TS, Bixler EO. Postoperative sleep disturbances: influence of opioids and pain in humans. *Sleep* 2001;24:39–44.

Table 1. Pooled Descriptive Sleep Statistics

<u>Sleep Parameters</u> (N = 145)	Mean	SD	Range
Nighttime Actigraph Recordings (23:00-07:59)			
TST (min)	332	105	65 - 526
TWT (min)	205	104	14 - 475
# Awakenings	25.8	9.5	6 - 51
# Long Awakenings (> 5 min)	11.7	5.6	0 - 24
Mean Duration of Awakenings (min)	8.6	5.7	1 - 38
Mean Duration of Sleep Episodes (min)	15.6	10.9	4 - 88
Mean Duration of Longest Sleep Episodes (min)	60	36.3	14 - 257
Daytime Actigraph Recordings (08:00-22:59)			
TST (min)	54.5	44.9	0 - 213
# Sleep Episodes	7.5	5.3	0 - 25
Mean Duration of Sleep Episodes (min)	7.0	5.6	0 - 47
Mean Duration of Longest Sleep Episodes (min)	20.6	18.9	0 - 161
Continuous Recordings (24 hours)			
TST (min)	498.3	160.5	162 - 838
Mean Duration of Longest Sleep Episodes (min)	65.8	37.7	16 - 282
<u>Subjective Nighttime Measures</u>			
TST (min)	391	142	0 - 720
# Awakenings	3.8	7.5	0 - 20
Sleep Quality (VAS)	5.2	2.9	0 - 10
Sleep Satisfaction (VAS)	5.3	3.2	0 - 10

Caption: Descriptive statistics for sleep data pooled throughout the duration of the study. TST: total sleep time, TWT: total wake time, VAS: visual analogue scale, SD: standard deviation.

Table 2. Total Percentage of Nighttime and Morning Awakenings

Rank	During the Nighttime (N= 335)	%	Final Morning Awakening (N = 99)	%
1	Discomfort	18.7	Spontaneous	32.3
2	Nurses	16.7	Nurses	20.2
3	Bathroom	13.2	Roommate	20
4	Pain	13.0	Breakfast	16.2
5	Spontaneous	11.7	Others (light, bathroom, constipation, hunger)	13.1
6	Noise	7.5	Pain	5.1
7	Roommate	6.4	Discomfort	3
8	Temperature cold	5.4	Noise	2
9	Others (thirst, stress, image flash)	5.2	Stress	2
10	Nightmares	1.2	Temperature hot	0
11	Temperature hot	1	Temperature cold	0

Caption: Sources of nighttime, and morning awakenings identified by patients. Percentages are based on total number of reported awakenings.

Table 3. Pain Intensity Levels and Medication Intake Pooled Throughout the Duration of the Study.

	Mean	SD	Range
Pain Intensity (0-10 VAT)			
Nighttime (N = 108)	2.6	2.6	0 – 10
Upon awakening (N = 90)	2.0	2.1	0 - 8.3
Procedural (N = 94)	3.6	2.8	0 – 10
Background (N = 126)	2.3	2.2	0 - 9.7
Medication Intake			
Analgesic Rx (IV morphine equivalent (mg))			
Nighttime (N = 148)	24.7	18.2	0 - 78.5
Daytime (N = 163)	46.3	31.8	0 - 148.5
Total (24h) (N = 148)	71.3	48.2	0 – 219
Anxiolytic Rx (lorazepam equivalent (mg))			
Nighttime (N = 148)	0.80	0.82	0 – 3
Daytime (N = 162)	0.12	0.32	0 – 1
Total (24h) (N = 148)	0.90	0.90	0 – 3

Caption: Pain and analgesic medication data for all patients. VAT: visual analogue thermometer; SD: standard deviation.

Table 4. Results of Backward Approach Regression Analyses, with Sleep Measures as Independent Variables

	Pain		Analgesic Medication	
	That night	Upon awakening The following day Background	That night	The following day
<u>Amean</u>				
TWT	T[88] =2.15 P =0.034	T[72] =2.05 P =0.044	T[128] =4.16 P <0.001	T[125] =2.22 P =0.028
#AW				
#LAW				
MDAW				
MDSEP				

Caption: Significant relationships between sleep, pain and medication variables. T values [degrees of freedom] and P values are reported. Amean = Mean activity level; TWT = total wake time; #AW = total number of awakenings; #LAW = number of long awakenings; MDAW = mean duration of awakenings; MDSEP = mean duration of sleep episodes.

Table 5. Results of Backward Approach Regression Analyses, with Pain and Medication Measures as Independent Variables

	Sleep Variables					
	Amean	TWT	#AW	#LAW	MDAW	MDSEP
Variables measured that night						
Pain that night						
Night Analgesics	T [112] = 2.34 P = 0.021	T [54] = 3.62 P < 0.001			T [110] = 3.23 P = 0.002	T [56] = -2.82 P = 0.007
Night Anxiolytics						
Private room						T[63] =-1.67 P =0.09
Variables measured the preceding day						
Background pain						
Procedural pain				T [40] = 2.23 P = 0.032		
Day Analgesics		T [54] = 2.73 P = 0.009		T [40] = 3.89 P < 0.001		T [56] = -2.17 P = 0.034
Day Anxiolytics			T [111] = 3.73 P < 0.001	T [40] = 2.5 P = 0.017		T [111] = -2.46 P = 0.015
		T [54] = -3.07 P = 0.003		T[40] = -4.32 P < 0.001		

Caption: Significant relationships between pain, medication and sleep variables. T values [degrees of freedom] and P values are reported. Amean = Mean activity level; TWT = total wake time; #AW = total number of awakenings; #LAW = number of long awakenings; MDAW = mean duration of awakenings; MDSEP = mean duration of sleep episodes.

FIGURE LEGENDS

Figure 1. Relationships between nighttime sleep, pain intensity and medication during the same night are evaluated in both directions (A). Further, assessments are made between nighttime sleep, pain intensity and medication on the following day (B). Finally, relationships are evaluated between pain intensity and medication during the day with sleep on the following night (C).

Figure 2. Actigraph recordings of a 21 year old patient with 10% total burned surface area during seven consecutive days and nights. Dark grey underscore marks indicate activity scored as sleep. X marks correspond to trimmed bad data. TST = total sleep time in minutes; #AW = number of awakenings; MDLSE = mean duration of longest sleep episodes during the night.

Figure 1. Daily Temporal Interrelationships Between Sleep, Pain and Medication

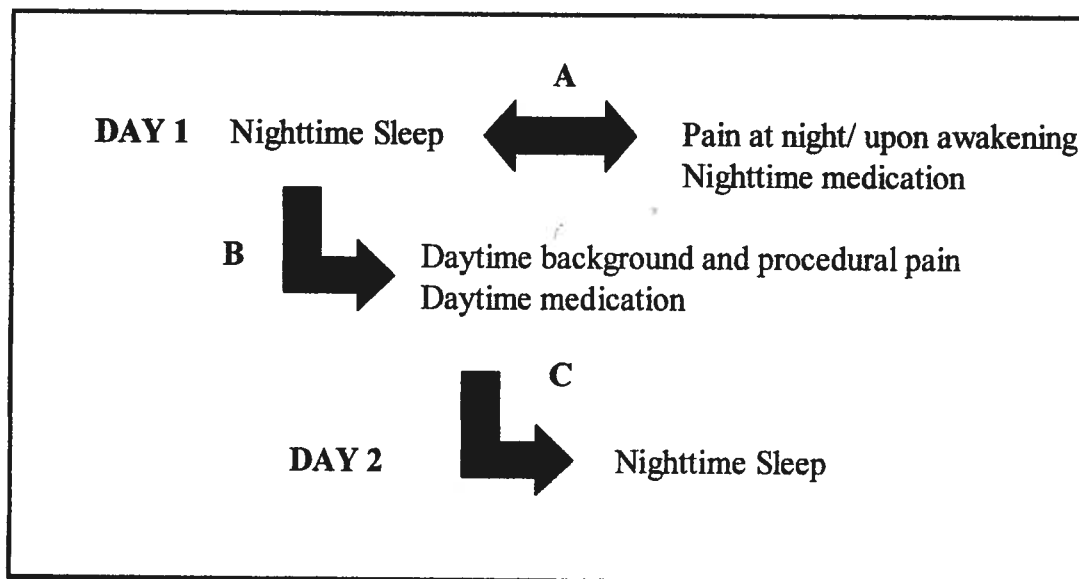
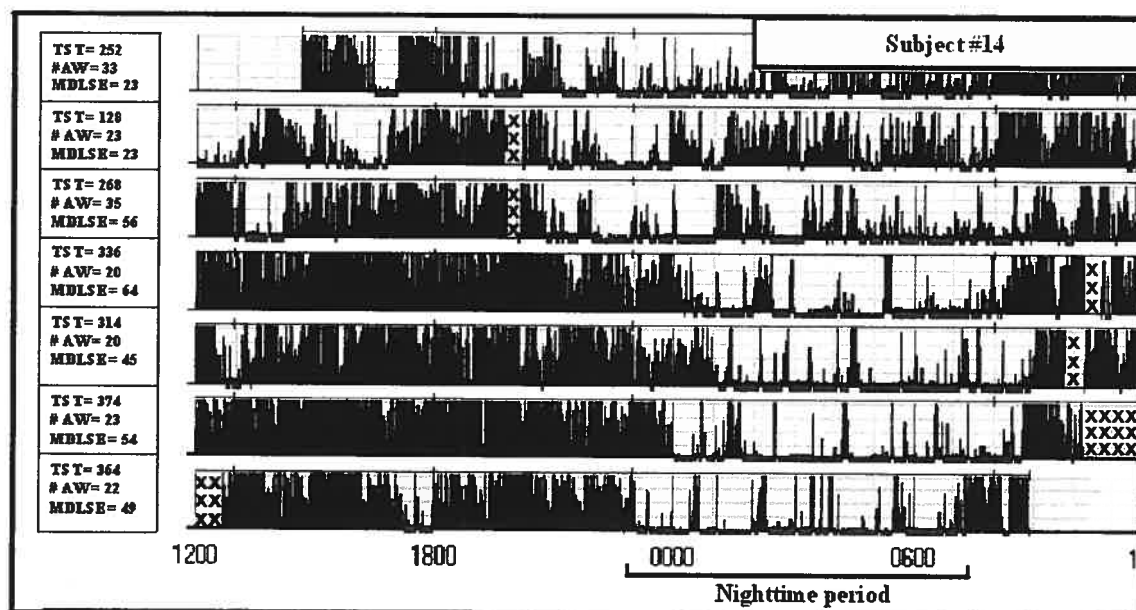


Figure 2. Seven-day Actigraphic Recordings of a Patient During Hospitalization



4.2 DEUXIÈME ARTICLE

Acute Use of Morphine Perturbs Sleep Architecture in Healthy Young Adults

I Raymond¹, Gilles Lavigne², Pierre Mayer³ et M. Choinière¹

¹Centre des Grands Brûlés, CHUM, campus Hôtel-Dieu, et département
d'anesthésiologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal

ARTICLE SOUMIS À SLEEP

(VOIR LETTRE DE CONFIRMATION EN ANNEXE)

Abstract

Study Objectives. Pain is a leading cause of sleep disturbances in medical illness. Providing effective analgesia is considered an important intervention to reduce these sleep disturbances. Opioids remain the treatment of choice to relieve postoperative pain in hospitalized patients. However, their effects on sleep in humans remain unclear as previous studies have been conducted mainly with post-addicts. The purpose of this investigation was to evaluate the effects of acute clinical doses of morphine on sleep in pain-free, opioid-naïve subjects.

Design. Subjects were randomly assigned to untreated (baseline), morphine (IV injections of 1 mg kg^{-1}), and placebo (IV injections of 0.9% NaCl) conditions.

Setting. Sleep laboratory

Participants. Seven healthy pain-free, opioid-naïve subjects (5 F, 2 M; mean age = 25 ± 1.6 years).

Measurements and Results. Standard polysomnographic sleep and respiratory variables were measured during three experimental conditions. The treatment effect was analyzed with a latin square cross-over design followed, when appropriate, by Tukey's contrasts. Morphine altered sleep architecture by a 75% decrease in slow-wave sleep (NREM Stages 3-4), and by a 5% decrease in REM, though this loss was compensated by a 15% increase in NREM stage 2 sleep. Results did not reveal any statistical differences for other sleep and respiratory variables.

Conclusions. Similar to earlier findings in animals, post-addicts humans and postoperative patients, morphine was found to reduce duration of SWS. Unlike previous reports however, its acute administration produced a moderate reduction in

REM sleep, and did not increase correlates of arousal (*i.e.* awakenings, EEG-arousals, wake after sleep onset). Future studies should correlate these findings in patients with pain and evaluate whether optimal pain relief with opioid therapy can improve sleep disturbances in pain patients.

Introduction

One of the leading causes of sleep disturbances in medical illness is pain. Sleep disturbances are reported by more than 70% of patients suffering from painful disorders including chronic rheumatic diseases, headaches, post-herpetic neuralgia, burn injuries and postoperative pain to name a few.¹⁻⁵ Pain and other elements of the illness influence and alter the sleep process.⁶ Reciprocally, disturbances in sleep structure may decrease pain thresholds and interact with the illness and further contribute to daytime symptoms.^{5,6}

Effective pain relief is considered to be one of the most helpful interventions to reduce sleep disturbances.^{4,7} However, most medications used to treat pain also alter sleep architecture. For example, studies have shown that analgesics such as acetylsalicylic acid, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can increase awakenings and reduce both slow wave sleep (SWS) and rapid-eye movement (REM) sleep.^{8,9} Although experimental animal and human studies show that opioids alter sleep, there is a paucity of information on the effects of opioids on sleep in humans in pain. Studies have observed sleep disturbances in their patient population after administration of morphine or other opioids.¹⁰ Nonetheless, studies conducted in clinical settings are also faced with many other confounding factors such as pain, anxiety and the environment, and are therefore not able to establish independent effects of morphine on sleep. Furthermore, a recent study suggests that severe sleep disturbances are present in a postoperative setting regardless of whether patients received local anesthetics or opioids.¹¹

There are surprisingly few studies evaluating the effects of morphine or other opioids on human sleep. In fact, other than little information from published abstracts,^{12,13} the current state of knowledge on this subject originates mainly from the evaluation of non-dependent opioid post-addict prisoners.¹⁴⁻¹⁶ Even though these studies did not use standard sleep scoring criteria, their results suggest that morphine increases nocturnal wakefulness and decreases REM and SWS sleep in a dose-dependent manner.¹⁴⁻¹⁶ However, this may not be the case clinically as most patient populations are comprised of individuals with little or no prior exposure to opioids. Furthermore, when opioid post-addicts are compared to normal subjects, they show a differential arousal response to morphine,¹⁷ which could be expected to be carried through the sleep state. Therefore, the purpose of the present study was to evaluate the effects of clinically relevant doses of morphine on sleep in healthy pain-free young adults with no prior history of opioid addiction or abuse. Based on the few available studies, we expected to find a decrease in total sleep time, characterized by diminished SWS and REM sleep. Further, we hypothesized that the arousal response (*i.e.* awakenings, EEG-arousals) to morphine during sleep would be minimal in our sample of normal subjects.

Materials and Methods

Participants

Seven healthy subjects (5 F, 2 M) between 24 and 28 years of age (mean age = 25 ± 1.6), and weighing an average of 70 kg (SD= 15.1) participated in the study. All of

them met the selection criteria listed in Table 1 and provided written informed consent. Prior to the study, subjects were habituated to the sleep laboratory environment of the Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) and were screened for possible sleep disorders (*i.e.* apnea, insomnia, periodic limb movements). Participants' general health condition was evaluated by one of the investigators (PM). All subjects showed normal sleep patterns, were judged to be healthy and confirmed, by self report, not to be using any medical or recreational drugs, although this was not verified by blood or urine analysis.

Procedures

The study protocol was approved by the Scientific and Ethics Committees of the CHUM, and all the procedures and risks were carefully explained to the subjects, who were paid for their participation. After the habituation night, the study consisted of three nights in the sleep laboratory. Subjects were randomly assigned to untreated (baseline), morphine, and placebo conditions conducted in a single-blind manner. Because of possible sleep alterations induced by procedures and treatment conditions, experimentation nights were performed at weekly intervals over a three-week period to avoid confounding effects. On each occasion, subject received either intravenous (IV) injections of morphine, or placebo solution (0.9% NaCl) or slept under baseline condition. Subjects were instructed to keep the same regular home sleep-wake schedule during the study and not to take any medication during the day of the experimentation. Subjects were contacted prior to their arrival to the laboratory to confirm they were not experiencing any pain (*i.e.* headache, cramps etc) or taking any

medication. During the evening, participants answered questionnaires on the quality of sleep during the preceding week using an adapted weekly version of the *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI).¹⁸ Participants' safety during the experimental nights was ensured by close monitoring of respiratory parameters and by the presence of a physician in the sleep laboratory during the whole night. In the morning, participants were asked to rate sleep quality on a 10-cm visual analogue scale (0 = slept very poorly; 10 = slept very well) and to complete other sleep measures. Dream content was also recorded (data not reported here).

Slow IV injections of morphine sulfate (0.1 mg kg^{-1}) or placebo (equal volume of 0.9% NaCl) were administered via a tubular fixed on the subject's arm, and connected to an infusion pump (Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, IL) located outside the room where subjects slept. A first bolus injection was given 30-60 minutes before the lights were turned off, and a second one was administered when subjects were asleep at mid-point of the night between 03:00 and 04:00 AM. To keep the IV line patent, subjects were given 0.9% NaCl at a rate of 10 ml/hour. To ensure proper drug delivery, each injection was followed by a bolus (10 ml) of normal saline.

Furthermore, the IV line was verified 30 minutes before the second injection (morphine or placebo) by entering the room. This procedure was repeated during baseline night between 02:00 and 03:00 AM, during which 0.9% NaCl was also infused at 10 ml/hour while the subjects were asleep.

To avoid respiratory depression and to ensure participants' safety, respiratory parameters were closely monitored using a standardized intervention protocol irrespective of the treatment condition: in the event of a respiratory rate below 8/min and/or oxygen saturation below 93%, 4L/min of oxygen was to be administered to the subject via placing a facial mask together with IV boluses of 0.01 mg of naloxone per minute (1 ml (0.4 mg) of naloxone diluted into 9 ml of 0.9% NaCl) until a respiratory rate of 12/min was reached. As morphine can also induce nausea and vomiting, dimenhydrinate (50 mg IV in 100 ml D5% over 30 min) was given in the laboratory as needed and supplemented with two oral doses (50 mg) during the day.

Polysomnographic recordings were performed digitally using a portable system (Suzanne model V-70608-00, 2001 Nellcore Puritan Bennett, Ottawa) for all subjects. Standard sleep variables were monitored: Electroencephalographic (EEG) derivations from C₄A₁ and O₁A₂ (120 Hz monopolar); electrooculogram (EOG) for eye movements, electromyogram (EMG) for chin and right/left anterior tibialis, and electrocardiogram (ECG) for heart rate (bipolar). Other sensors included respiratory effort belts (thorax, abdominal), nasal and oral airflow and an oximeter. Participants were also monitored with a video camera and a microphone to record snoring.

Data and Statistical analyses

Sleep was visually scored according to standard method¹⁹ with Sandman software (version 6.1, Nellcore Puritan Bennett, Melville Ltd., Ottawa) by trained technicians blind to experimental conditions. EEG-arousals (*i.e.* including those following

movement, breathing events, or spontaneous) were scored according to American Sleep Disorder Association criteria.²⁰ Alpha-delta characteristic, related to disturbed sleep, was described as low frequency-high amplitude waves (delta = 75 mV high) with superimposed high-frequency, low-amplitude alpha activity (8-12 Hz). Other sleep variables included total sleep time (TST; total minutes scored as sleep), sleep latency (# minutes from lights out until the first epoch scored as sleep), sleep efficiency (total sleep time as a percentage of time in bed), number of awakenings during sleep, number of sleep stage shifts during the night, and time spent in each sleep stage: NREM stage 1, NREM stage 2, SWS (stages 3 and 4) and REM sleep (all expressed as a percentage of total sleep time). Rapid-eye-movement density (*i.e.* index of eye movement per total REM minutes) was also included. Subjective sleep variables were measured by asking the participants to estimate TST, sleep latency, number of awakenings, and sleep quality. The treatment effect was analyzed with a latin square cross-over design followed, when appropriate, by Tukey's contrasts. The analyses were done with mixed procedure of SAS statistical software (version 8, SAS Institute Inc., Cary, NC). Corrected *Ps* are reported, and $p < 0.05$ values were considered to be statistically significant.

Results

Subjects' results on the *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) showed low scores throughout the 3-week study period (mean = 2.5 ± 1.3) indicating good sleep quality at home from week to week ($F(2,10) = 0.52$; $p = 0.61$). During baseline and experimental nights, subjects slept between 23:30 (lights off) and 7:00 (lights on), fell asleep (*i.e.*

sleep latency) within normal range²¹ (mean = 11 min \pm 11.3), and showed no differences in sleep latency between experimental conditions ($F(2,10) = 0.19$; $p = 0.83$).

Results showed a significant treatment effect for TST ($F(2,9) = 4.84$; $p = 0.04$), which was lower during the morphine condition (mean = 342.8 min) compared to baseline (mean = 393.2 min; $p = 0.05$), although no differences were observed between morphine and placebo conditions (mean = 352.3 min; $p = 0.86$) (see Table 2).

Nevertheless, results revealed a significant treatment effect for duration of SWS ($F(2,9) = 19.63$; $p = 0.0005$), REM sleep ($F(2,9) = 4.57$; $p = 0.04$) and NREM Stage 2 ($F(2,9) = 20.0$; $p = 0.0005$) (Figure 1). As predicted, there was a decrease in the mean percentage of SWS during morphine treatment nights (mean = 5.5%) compared to both baseline (mean = 19.8%; $p = 0.0005$), and placebo (mean = 16.8%; $p = 0.003$). In contrast to the 75% SWS decrease, there was an increase in mean percentage of NREM Stage 2 following morphine (mean = 70.3%) compared to baseline (mean = 53.6%; $p = 0.001$) and placebo conditions (mean = 55.1%; $p = 0.001$) (see Table 2).

As expected, the mean percentage of REM sleep was lower during morphine condition (mean = 15.6%) compared to baseline (mean = 20.9%; $p = 0.087$) and placebo (mean = 21.8%; $p = 0.046$). A treatment effect was also seen for the number of REM periods ($F(2,9) = 8.8$; $p = 0.007$), revealing a small, yet significant decrease during both morphine (mean = 3.6; $p = 0.019$) and placebo conditions (mean = 3.6; $p = 0.011$) compared to baseline (mean = 4.5). There was also a significant difference between

treatment conditions in regards to REM density ($F(2,9) = 25.5$; $p = 0.00001$), where the index of eye movements was significantly lower during morphine night (mean=2.6) compared to both baseline (mean = 7.6; $p < 0.001$), and placebo (mean = 7.5; $p < 0.001$) (see Table 2).

Other sleep variables, such as EEG alpha-delta sleep, number of sleep stage shifts or correlates of arousal including time awake, number of awakenings and total number of EEG-arousals were similar across treatment conditions as indicated in Table 2 (all $p > 0.05$). In fact, the index of both awakenings and total number of EEG-arousals (*i.e.* including those following movement, breathing events, or spontaneous) were in the normal range.^{22,23} However, further detailed analyses revealed there were more spontaneous EEG-arousals (index per hour) ($F(2,9) = 5.9$; $p = 0.023$) during the morphine night (mean = 10.1) compared to both baseline (mean = 5.8; $p = 0.051$) and placebo (mean = 5.1; $p = 0.026$). Finally, there were no clinical effects of morphine or placebo on respiratory variables (Table 2).

Overall, subjective impressions of sleep quality during the baseline and experimental nights were related to objective EEG measures, though the subjective impressions of sleep duration, fragmentation and quality did not differ significantly across treatment conditions (all $p > 0.05$). There were no apparent behavioral reactions to placebo and morphine injections prior to, or during sleep. Also, there were no reports of anxiety during treatment or baseline nights, with the exception of one subject. This individual reported tachycardia following the first morphine injection, although seemed relaxed

and went to sleep shortly thereafter. Still, this subject awakened 20 minutes after the second morphine injection with severe nausea. In fact, all subjects reported nausea as they got out of bed in the morning following morphine treatment, and all but one vomited. Protocols for the management of side effects were implemented during both placebo and morphine treatment conditions. Not all subjects asked/received IV doses of dimenhydrinate, but all were provided with oral doses to take as needed during the day.

Discussion

The purpose of this study was to evaluate the effects of acute morphine administration on sleep in healthy young adults. It was found that clinical doses of morphine altered sleep architecture as shown by reductions in SWS (75%) and REM (5%) sleep and by a 15% increase in NREM stage 2 sleep. Therefore the overall effect was a shift to lighter stages of sleep with no change in total sleep time. Indeed, total sleep time was diminished during morphine condition compared to baseline, but the difference between morphine and placebo conditions was in the order of 10 minutes and did not reach statistical significance. It is possible that both “injection” nights were perceived as more stressful than baseline condition. Therefore, lower TST in both experimental conditions suggests that the treatment effect *per se* was more consequential than the substance administered. Thus, reduced sleep time cannot solely be attributed to morphine. This possibility is further supported by other sleep measures, including sleep latency, wake after sleep onset and sleep efficiency being similar across experimental conditions.

Morphine decreased both the number of REM periods and the duration of REM sleep. Indeed, the mean percentage of REM sleep duration was lower following morphine treatment, compared to placebo and baseline conditions. Still, REM sleep only decreased by 5%, and the number of REM periods did not differ between morphine and placebo conditions. Again, the stressful effect of both treatment conditions on REM sleep is conceivable. In fact, it is generally found that during acute stress exposure, REM sleep alterations are frequent,^{24,25} although no definitive conclusions can be drawn with the present results. However, the current data support alterations in REM sleep phasic activity, as eye movement density was significantly lower following morphine administration. Although mechanisms by which morphine alters REM sleep remain unknown, animal studies have shown that systemic morphine administration inhibits acetylcholine release in the pontine gigantocellular tegmental field.²⁶ Cholinoceptive neurons in this area are known to contribute to the generation of phasic events in REM sleep including rapid eye movement activity.^{27,28} These findings would explain, at least partially, the current decrease in phasic REM activity observed in our human subjects.

Though our results indicate that there were more spontaneous EEG-arousals during morphine nights compared to baseline and placebo, the total number of EEG-arousals and awakenings were in the normal range throughout treatment conditions for a population of young adults.^{22,23} These results differ from those of Kay and colleagues,¹⁴ who observed that morphine increased arousal responses (*i.e.*

awakenings, EEG-arousals) in their population of opioid post-addict prisoners.

Nonetheless, they suggested the possibility that their findings may not result from morphine but more likely from their subject sample presenting a differential arousal response to the drug. Hence, the current results would support that possibility and further indicate that acute morphine administration prior to, and during sleep does not increase the arousal response in healthy young adults.

As mentioned previously, providing effective analgesia is considered to be one of the most helpful interventions to reduce sleep disturbances in painful medical illness.^{4,7} Since morphine and other opioids remain the treatment of choice to relieve moderate to severe pain,²⁹ it is imperative to understand their effects on sleep. Based on the results of this study, it seems that acute administration of clinical doses of morphine would alter sleep in ways similar to other types of medications such as sedative/hypnotics.³⁰ Indeed, benzodiazepines, which are commonly prescribed to treat insomnia, are potent suppressors of SWS and may also reduce REM sleep.³⁰ Further, even though morphine was administered in a range of doses similar to those used postoperatively,²⁹ sleep disruptions observed in the present study appear to be less pronounced or qualitatively different than postoperative sleep patterns, which are characterized by severe reductions in TST and SWS, elimination of REM sleep, frequent awakenings, EEG-arousals and nocturnal movements (see Rosenberg-Adamsen *et al.* for review).² In addition, a recent study observed these postoperative sleep patterns in their patient population even when opioids were avoided.¹¹ Still, further research is needed to correlate the present findings in patients with pain, and

also to directly compare the effects morphine with those of benzodazepines and other analgesics on sleep structure of pain patients.

Certain limitations of the present study need to be addressed. First, we evaluated sleep following the administration of a fixed dose of 0.1 mg kg^{-1} of morphine and it is possible that larger doses of morphine would have brought dose-dependent sleep alterations, as implied in previous abstract publications.^{12,13} However, larger doses or repeated administration of morphine for dose-response trials would have been dangerous to perform with healthy volunteers without pain. Indeed, for the security and wellbeing of our subjects, it was decided and agreed upon by the Institutional Ethics Committee, that morphine administration should not exceed this dose.

Morphine dosage in the present study was chosen based on the results of an earlier study which showed that administration of 0.08 mg kg^{-1} in healthy subjects was effective in reducing sensory and affective responses to experimental nociceptive stimuli.³¹ Most importantly, morphine dosage and IV route of administration were chosen so as to be comparable to those used clinically for acute pain of moderate to severe intensity during the early phase of the postoperative period.²⁹ All subjects reported adverse drug effects in the morning; therefore we believe the chosen dosage was sufficient to produce physiological effects. However, this raises the possibility that the study's blind condition was broken for the subjects. Most of them were nauseous and vomited in the morning when given morphine, while these reactions were not so notable during placebo or baseline conditions. Although serious, the effects of this

possibility were counterbalanced in the study by the fact that the subjects were randomly assigned to each treatment condition.

Other than abstract publications,^{12,13} this study is the first to report on the effects of clinically relevant doses of morphine on sleep in healthy pain-free young adults. Like earlier findings in animals, post-addicts humans and postoperative patients, morphine was found to alter sleep structure by decreasing SWS. Unlike previous reports however, its acute administration produced a moderate reduction in REM sleep and did not increase correlates of arousal. Further research is needed to correlate the present findings in patients with pain and to assess whether morphine can improve pain disturbed sleep in these patients. Indeed, as there is increased awareness of an intimate relationship between pain and sleep, it remains essential to provide optimal pain relief to patients which in turn may grant them a good night sleep.

Acknowledgements

This work was supported by the 2002 Organon Canada Ltd. Canadian Research Award in Anesthesia offered by the Canadian Society of Anesthesiologists to Dr Choinière and by a grant from Valorisation-Recherche Québec to Drs Choinière and Lavigne. I Raymond was supported by graduate training grants from Canadian Institutes of Health Research and Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ). Dr Choinière is supported as Senior Clinician Scientist by the FRSQ and Dr Lavigne is a FRSQ National Scientist. The authors thank Julie Canaan for help with data collection, as well as the medical and technical staff of the Sleep Clinic of the CHUM. We thank

Miguel Chagnon for statistical analyses, and Dr Paul Shaw for reviewing and editing of the manuscript. Finally we acknowledge the editorial assistance of Ovid Da Silva.

References

1. Wooten V: Medical causes of insomnia, *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Edited by Kryger MH, Roth T, Dement WC. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1994, pp 509-22.
2. Rosenberg-Adamsen S, Kehlet H, Dodds C, Rosenberg J: Postoperative sleep disturbances: mechanisms and clinical implications. *Br J Anaesth* 1996; 76: 552-9.
3. Drewes AM, Arendt-Nielsen L: Pain and sleep in medical diseases: interactions and treatment possibilities. A review. *Sleep Res Online* 2001; 4: 67-76.
4. Cohen MJM, Menefee LA, Doghramji K, Anderson WR, Frank ED: Sleep in chronic pain: problems and treatments. *Int Rev Psychiatry* 2000; 12: 115-26.
5. Raymond I, Nielsen TA, Lavigne GJ, Manzini C, Choinière M: Quality of sleep and its daily relationship to pain intensity in hospitalized adult burn patients. *Pain* 2001; 92: 381-8.
6. Moldofsky H: Sleep and pain. *Sleep Med Rev* 2001; 5: 387-98.
7. Closs SJ: Patient's night-time pain, analgesic provision and sleep after surgery. *Int J Nurs Stud* 1992; 29: 381-92.
8. Murphy PJ, Badia P, Myers BL, Boecker MR, Wright KP: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect normal sleep pattern in humans. *Physiol Behav* 1994; 55: 1063-6.
9. Landis CA, Robinson CR, Helms C, Levine JD: Differential effects of acetylsalicylic acid and acetaminophen on sleep abnormalities in a rat chronic pain model. *Brain Res* 1989; 488: 195-201.
10. Knill RL, Moote CA, Skinner MI, Rose EA: Anesthesia with abdominal surgery leads to intense REM sleep during the first postoperative week. *Anesthesiology* 1990; 73: 52-61.
11. Cronin A, Keifer JC, Davies MF, King TS, Bixler EO: Postoperative sleep disturbances: influence of opioids and pain in humans. *Sleep* 2001; 24: 39-44.
12. Moote CA, Knill RL, Skinner MI, Rose EA, Lok PY: Morphine produces a profound disruption of nocturnal sleep in humans, *Can J Anaesth* 1987; 34: s100-s101.
13. Moote CA, Knill RL, Skinner MI, Rose EA: Morphine disrupts nocturnal sleep in a dose-dependent fashion, *Anesth Analg* 1989; 69 (suppl): 200.

14. Kay DC, Eisenstein RB, Jasinski DR: Morphine effects on human REM state, waking state and NREM sleep. *Psychopharmacologia* 1969; 14: 404–16.
15. Kay DC: Human sleep during chronic morphine intoxication. *Psychopharmacologia* 1975; 44: 117–24.
16. Pickworth WB, Neidert GL, Kay DC: Morphine like arousal by methadone during sleep. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 796–804.
17. Lasagna L, von Felsinger JM, Beneitez AM: Drug induced mood changes in man, I. Observations of healthy subjects, chronically ill patients and "postaddicts". *JAMA* 1955; 157: 1006–20.
18. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ: The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989; 28: 193–213.
19. Rechtschaffen A, Kales A: A Manual of Standardized Terminology: Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. NIH publication No. 204. Washington DC, Public Health Service. 1968.
20. Bonnet M, Carley D, Carskadon M (Consultant), Easton P (Consultant), Guilleminault C (Chairman), Harper R, Hayes B, Hirshkowitz M, Ktonas P, Keenan S, Pressman M (Consultant), Roehrs T, Smith J, Walsh J, Weber S, Westbrook P: EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. *Sleep* 1992; 15: 173–84.
21. Williams RL, Karacan I, Hirsch CJ: *Electroencephalography of Human Sleep: Clinical Applications*. New York. John Wiley and Sons, 1974.
22. Boselli M, Parrino L, Smerieri A, Thompson J: Effect of age on EEG arousals in normal sleep. *Sleep* 1998; 21: 351–7.
23. Mathur R, Douglas NJ: Frequency of EEG arousals from nocturnal sleep in normal subjects. *Sleep* 1995; 18: 330–3.
24. Baekeland F, Koulack D, Lasky R: Effects of a stressful pre-sleep experience on electroencephalograph-recorded sleep. *Psychophysiology* 1968; 4: 436–43.
25. Reynolds CF, Hoch CC, Buysse DJ, Monk TH, Houck PR, Kupfer DJ: REM sleep in successful, usual, and pathological again: the Pittsburgh experience 1980-1993. *J Sleep Res* 1993; 2: 203–10.
26. Lydic R, Keifer JC, Baghdoyan HA, Becker BS: Microdialysis of the pontine reticular formation reveals inhibition of acetylcholine release by morphine. *Anesthesiology* 1993; 79: 1003–12.

27. Pivik RT, McCarley RW, Hobson JA: Eye movement-associated discharge in brain stem neurons during desynchronized sleep. *Brain Res.* 1977; 121: 59–76.
28. Siegel JM: Brainstem mechanisms generating REM sleep, *Principals and Practice of Sleep Medicine*. Edited by In: Kryger M, Roth T, Dement WC. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000. pp 112–133.
29. American Pain Society. *Principles of Analgesic Use in the Treatment of Acute Pain and Cancer Pain*. 4th ed. 1999.
30. Mendelson W.B: Hypnotics: basic mechanisms and pharmacology, *Principals and Practice of Sleep Medicine*. Edited by Kryger M, Roth T, Dement WC. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000. pp 407–13.
31. Price DD, Von der Gruen A, Miller J, Rafii A, Price C: A psychophysical analysis of morphine analgesia. *Pain* 1985, 22: 261–9.

Figure 1. Distribution of sleep stages across treatment conditions

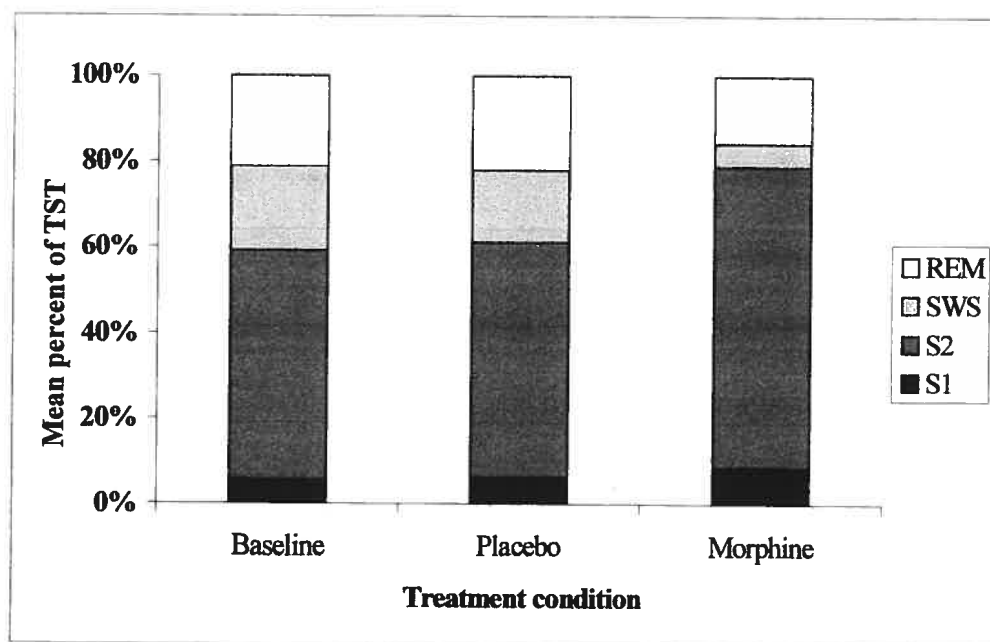


Table 1. Selection criteria

Inclusion criteria	Exclusion criteria
Between 18 and 45 years of age	Suffering from chronic or acute pain
Healthy	Known allergy to opioids
No sleep disorders	Taking recreational drugs on a regular basis
No past or current history of opioid addiction	Asthmatic
	Diagnosed psychiatric or neurological disorder
	Pregnant or trying
	Body mass index > 30
	Currently taking any type of medication

Table 2. Comparative Results Between the Treatment Conditions on Sleep and Respiratory Variables Presented as Means \pm SE

	Baseline	Placebo	Morphine	<i>P</i> Value
TST	393.2 (21.4)	352.3 (21.4)	342.8 (22.3)	0.047 (B>M) 0.86 (P>M) 0.08 (B>P)
NREM Stage 1 (%)	5.6 (1.9)	6.3 (1.9)	8.7 (1.9)	0.12
NREM Stage 2 (%)	53.7 (3.8)	55.1 (3.8)	70.3 (3.9)	0.0007 (B<M) 0.001 (P<M) 0.9 (B<P)
SWS (%)	19.8 (2.8)	16.8 (2.8)	5.5 (2.9)	0.0005 (B>M) 0.0027 (P>M) 0.4 (B>P)
REM (%)	21 (2.4)	21.8 (2.4)	15.6 (2.5)	0.09 (B>M) 0.046 (P>M) 0.9 (B<P)
# REM period	4.5 (0.4)	3.6 (0.4)	3.6 (0.4)	0.02 (B>M) 0.9 (P=M) 0.01 (B>P)
REM density (index)	7.6 (1.3)	7.5 (1.3)	2.6 (1.3)	0.0001 (B>M) 0.0001 (P>M) 0.9 (B>P)
SE (%)	90.5 (4.3)	87.3 (4.3)	86.2 (4.5)	0.50
SL (min)	7.6 (4.3)	11.0 (4.3)	10.5 (4.3)	0.83
WASO (min)	35.2 (14.2)	38.7 (14.2)	42.7 (14.8)	0.84
AW (no)	22.9 (5.2)	15.6 (5.2)	24.1 (5.4)	0.15
AR (index/h)	6.3 (2.1)	7.9 (2.1)	10.3 (2.2)	0.09
SSS (total)	77.3 (7.4)	61.7 (7.4)	73.5 (7.8)	0.10
Ap/Hyp (index)	0.4 (0.2)	0.8 (1.7)	0.4 (0.2)	0.13
UAR (index)	1.5 (0.8)	2.8 (0.8)	1.5 (0.8)	0.40
Snore (min)	3.4 (2.0)	4.7 (2.0)	0.4 (2.1)	0.13

Legend: NREM = non-rapid-eye movement; SWS; slow-wave sleep; REM = rapid eye movement; TST = total sleep time; SE = sleep efficiency; SL = sleep latency; WASO = wake time after sleep onset; AW = awakenings; AR = arousals; SSS = sleep stage shift; Ap/Hyp = apnea/hypoapnea; UAR = upper airway resistance; P = placebo; B = baseline; M = morphine; *P* values for main effects are presented or otherwise mentioned.

4.3 TROISIÈME ARTICLE

Relation sommeil - douleur: que peuvent nous apprendre les patients hospitalisés pour des brûlures?

I. Raymond et M. Choinière

Centre des Grands Brûlés, CHUM, campus Hôtel-Dieu, et département
d'anesthésiologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal

ARTICLE PUBLIÉ DANS DOULEUR ET ANALGÉSIE

REPRODUIT AVEC LA PERMISSION DE :
DR ROSATTI, RÉDACTEUR EN CHEF
(VOIR LETTRE DE CONFIRMATION EN ANNEXE)

Résumé

La majorité des études portant sur les interrelations entre la douleur et le sommeil ont été effectuées soit chez des populations souffrant de douleur chronique ou chez des sujets sains exposés à des stimulations douloureuses. Très peu d'études ont évalué l'influence de la douleur aiguë suite à un traumatisme sur le sommeil et vice versa. Cette revue porte sur les interrelations entre la qualité du sommeil et l'intensité de la douleur chez les patients brûlés. Après avoir décrit les problèmes de douleur engendrés par des brûlures sévères, la nature des perturbations de sommeil observées au sein de cette population particulièrement souffrante est discutée. À la lumière des quelques études sur le sujet, il ressort que la douleur semble être un facteur important dans l'apparition et la persistance des perturbations de sommeil chez des patients hospitalisés pour des brûlures. En retour, la qualité du sommeil semble aussi affecter l'intensité des douleurs ressenties chez ces patients.

Mots-Clés : Qualité du sommeil, douleur, brûlures, hospitalisation

Abstract

Most research investigating interrelationships between pain and sleep have focused their attention on either chronic pain patients or healthy volunteers exposed to experimental pain stimulation. Very few studies have evaluated the influence of acute pain on sleep or vice versa. This review paper focuses on interrelationships between quality of sleep and pain intensity in hospitalized burn patients. We first present a description of numerous problems brought on by severe burns, followed by a discussion on the nature of sleep disturbances observed in this particularly suffering population. In light of the few existing studies, it appears that pain is an important factor in the occurrence and persistence of sleep disturbances in hospitalized burn patients. Moreover, quality of sleep seems to affect the intensity of pain reported by these patients.

Keywords : Quality of sleep, burn pain, hospitalization

Introduction

La nature de la relation entre la qualité du sommeil et la douleur est complexe et demeure, à ce jour, mal connue. Il a été montré que la douleur peut influencer la qualité du sommeil (36, 40; 46) et qu'en retour, un mauvais sommeil peut altérer la sensibilité à la douleur (42, 47, 60). Il a été proposé que les effets mutuels de la douleur et du sommeil engendrent un cercle vicieux dans lequel la douleur ressentie est amplifiée par un mauvais sommeil et, inversement, un mauvais sommeil exacerbe la douleur (54). Toutefois, il est difficile d'évaluer si la douleur est la cause et/ou la conséquence d'un mauvais sommeil, et la présence d'un lien causal entre ces deux facteurs demeure indéterminé (39). La majorité des études s'intéressant aux relations entre le sommeil et la douleur ont été effectuées soit chez des populations souffrant de douleur chronique (16, 63) ou soit chez des populations de sujets sains exposés à des stimulations douloureuses (23, 40). Peu ou pas d'études ont évalué l'influence de la douleur aiguë sur le sommeil et vice versa. Pourtant, il n'est pas rare que les patients souffrant de douleur aiguë se plaignent de perturbations dans leur sommeil, surtout en milieu hospitalier.

Environ 70% des patients hospitalisés rapportent avoir de la difficulté à s'endormir, disent se réveiller fréquemment et se plaignent de ne pas pouvoir s'endormir lorsque l'occasion se présente (17, 30, 58, 67). Dans une revue de la littérature portant sur les facteurs pouvant entraîner des perturbations de sommeil dans le milieu hospitalier, Phillips et Cousins (54) ainsi que Wooten (67) ont décrit une série de facteurs exogènes et endogènes. Les facteurs exogènes identifiés comprennent

le bruit, la lumière vive et les interventions fréquentes du personnel soignant (5, 8, 21, 29, 34, 48). Les facteurs de nature endogène identifiés incluent l'inconfort positionnel (30), le stress (8), l'anxiété, les symptômes de stress post-traumatique, la dépression, le delirium, la pyrexie et la douleur (15, 19, 54, 67). Le présent article porte plus particulièrement sur la douleur ainsi que sa relation avec la qualité du sommeil au sein d'une population hospitalière particulièrement souffrante: les patients brûlés.

La douleur des patients brûlés

Environ 1.25 million de blessures par brûlures se produisent chaque année aux États-Unis dont quelque 50 000 nécessitent une hospitalisation (7). Dans la communauté européenne, on estime que le nombre d'individus brûlés qui nécessitent des soins médicaux est d'environ 280/100 000 habitants par année alors que ce nombre est de 16/100 000 habitants pour ceux qui requièrent une hospitalisation (37). Les victimes de brûlures sévères sont souvent hospitalisées durant des semaines ou des mois où elles sont confrontées à de nombreuses épreuves physiques et psychologiques, notamment à des douleurs intenses et multiples. Les douleurs ressenties par ces patients constituent un syndrome unique de par l'intensité des douleurs ressenties, leurs variations et leur persistance dans le temps (11, 12, 27, 33, 38, 44). Mais l'élément qui rend ce syndrome douloureux si particulier est que les soins des plaies impliquent des traumatismes répétés et des manipulations multiples de sites déjà douloureux. En fait, la douleur du brûlé n'est pas une entité unique mais elle est constituée de diverses composantes qui font d'elle probablement l'une des expériences les plus pénibles et prolongées qu'il soit donné de rencontrer en clinique.

La première de ces composantes est reliée aux douleurs résultant des brûlures elles-mêmes. Cette douleur « de fond » est décrite par les patients comme étant relativement constante mais des mouvements de la région affectée ou encore de simples actes comme respirer peuvent l'amplifier (13, 10, 31, 51). Les régions saines où on aura prélevé de la peau pour greffer les brûlures (sites donneurs) donneront aussi lieu à ce type de douleur.

À cette douleur de fond, s'ajoute une seconde composante regroupant les douleurs engendrées par les très nombreuses procédures thérapeutiques que l'on doit effectuer en cours de traitement. Outre les interventions chirurgicales que doivent subir les patients, ces derniers sont soumis à divers actes infirmiers comme les changements de pansements et les lavages de plaies, les actes de soins intensifs, les sessions de physiothérapie et la mobilisation des membres. Lors de ces procédures thérapeutiques, la douleur augmente de façon significative et peut atteindre à certaines occasions des niveaux atroces (3, 4, 10, 13, 51, 53). Plusieurs patients brûlés décrivent la douleur qu'ils ont ressentie durant leur hospitalisation comme la pire qu'ils aient jamais vécue (11, 44). Considérant que les procédures thérapeutiques sont infligées de façon répétitive d'une à plusieurs fois par jour, il n'est pas surprenant que certains patients voient leur tolérance à la douleur diminuer avec le temps et se plaignent de douleurs de plus en plus intenses (32, 50, 66). Cliniquement, il n'est pas rare d'observer une escalade rapide des besoins analgésiques en opioïdes chez ces patients et notamment lors des changements de pansements (11, 12, 49, 61). Toutefois, les mécanismes

pouvant expliquer ce phénomène sont mal compris (cf revue par 11, 12). Ainsi, on ignore si les patients brûlés nécessitent des doses de plus en plus élevées d'opioïdes à cause d'un phénomène de tolérance et/ou de résistance pharmacologique ou encore si c'est parce que la douleur implique avec le temps des mécanismes différents tels une composante neuropathique qui est connue pour moins bien répondre aux opioïdes. Le phénomène d'escalade de doses peut enfin s'expliquer par une diminution de la résistance à la douleur du patient due à une analgésie trop souvent insuffisante. Diverses études suggèrent en effet une sous-estimation fréquente des besoins analgésiques chez les patients brûlés (4, 13, 52, 64). Des épisodes répétés de douleurs intenses, couplés à une analgésie inadéquate au repos et lors des manipulations, peuvent rendre le patient de moins en moins résistant à la douleur où fatigue, perte d'énergie et détresse psychologique s'entremêlent et contribuent à augmenter les besoins analgésiques de façon significative (12, 66).

Finalement, un dernier élément de la douleur chez les patients brûlés intervient lors du processus final de guérison et de maturation des cicatrices. La régénération nerveuse dans les tissus brûlés s'accompagne souvent de douleur ou de prurit intense (2, 25, 38). Dans un tel contexte, la douleur peut s'apparenter à une douleur neuropathique (4, 11, 38, 61). Que des brûlures puissent donner lieu à des douleurs de type neuropathique s'est aussi confirmé dans d'autres études qui ont démontré qu'un bon nombre de patients brûlés continuent de ressentir de la douleur ou des sensations paresthésiques aux sites guéris des brûlures et ce, même des années après leur accident (14, 43, 65).

Autant chez l'adulte que chez l'enfant, la douleur associée à des brûlures est reconnue pour sa très grande variabilité et il est extrêmement difficile, pour ne pas dire impossible, d'en prévoir l'intensité chez un patient donné (cf revue par 11, 44). Ainsi, il a été montré qu'une brûlure de petite surface n'est pas nécessairement moins douloureuse qu'une brûlure plus étendue. De la même façon, le temps écoulé depuis les brûlures n'a pas été identifié comme un facteur significatif pouvant expliquer les variations inter-individuelles. Contrairement à d'autres syndromes douloureux comme la douleur post-opératoire, la douleur du patient brûlé ne diminue pas graduellement avec le temps, ce dernier pouvant ressentir des douleurs tout aussi intenses dans les phases intermédiaire ou tardive du traitement (13). Ainsi, la douleur aux sites mêmes des brûlures peut diminuer au fur et à mesure que les plaies guérissent ou lorsqu'une greffe de peau est appliquée; toutefois, de nouvelles sources de douleur font leur apparition, telle la douleur engendrée par les procédures de mobilisation ou celle associée à l'exposition d'un site donneur (11, 44).

La relation entre la profondeur des brûlures et l'intensité de la douleur est tout aussi complexe (cf revues par 11, 44). Les études sur le sujet sont contradictoires et l'information disponible repose d'abord et avant tout sur la base d'observations cliniques. Ainsi, comme on peut le noter au Tableau 1 où sont classifiées les brûlures en fonction de leur degré de profondeur, les brûlures superficielles qui ne nécessitent pas de greffes cutanées sont généralement reconnues pour être plus douloureuses que les brûlures profondes. Les brûlures de deuxième degré superficiel sont considérées

comme étant les plus douloureuses étant donné que les terminaisons nerveuses sont exposées à l'air libre. Ceci est aussi vrai pour les sites donneurs (qui correspondent en fait à des brûlures de deuxième degré superficiel) où les patients se plaignent souvent de douleurs plus intenses qu'aux sites des brûlures avant qu'il ne soient greffés. Par contre, les brûlures plus profondes (deuxième degré profond ou troisième degré) sont généralement indolores au début à moins qu'elles ne soient entourées ou entremêlées de brûlures superficielles. Ces brûlures plus profondes nécessiteront des séjours hospitaliers plus longs ainsi que de multiples manipulations thérapeutiques et interventions chirurgicales, entraînant ainsi des douleurs tout aussi intenses, sinon plus intenses que les brûlures superficielles. (11, 20, 44, 61)

Perturbations de sommeil chez les patients brûlés

La nature et la fréquence des perturbations du sommeil chez les victimes de brûlures demeure un domaine de recherche très peu exploré. Un certain nombre d'études ont observé que ces patients se plaignent souvent d'un mauvais sommeil (6, 18, 24, 28, 45, 62). Dotson et collaborateurs (22) ont été les premiers à évaluer la qualité du sommeil chez les patients brûlés. Pour ce faire, ils ont étudié 12 patients hospitalisés durant 20 jours consécutifs et ont effectué, chaque matin, des mesures subjectives de profondeur et de satisfaction du sommeil, en plus d'évaluer le nombre de réveils et le nombre total d'heures de sommeil durant la nuit. Leurs résultats ont confirmé que les patients présentaient un sommeil de mauvaise qualité durant l'hospitalisation et qu'ils en étaient insatisfaits. Pour leur part, Kravitz et collaborateurs (35) ont évalué, toujours de manière subjective, le sommeil de 82

enfants admis pour des chirurgies de reconstruction au moins un an après la survenue des brûlures. Ces auteurs ont rapporté que ces patients présentaient toujours certains types de parasomnies, y compris l'énurésie et des cauchemars fréquents qui ne semblaient pas diminuer avec le temps. En 1998, Lawrence et collaborateurs (41) ont questionné 237 patients brûlés, après leur congé de l'hôpital, sur la qualité de leur sommeil durant et après l'hospitalisation. Les données recueillies avec le *Beck Depression Inventory* et le *Davidson Trauma Scale* ont révélé que 50% de ces patients se plaignaient de perturbations de sommeil durant l'hospitalisation et une semaine suivant le congé. De plus, 40% de ces patients rapportaient toujours ces mêmes perturbations deux mois après le congé de l'hôpital, montrant ainsi la persistance de ces troubles.

À notre connaissance, une seule étude a procédé à des enregistrements polysomnographiques chez des patients brûlés hospitalisés. En 1994, Gottschlich et collaborateurs (26) ont évalué le sommeil avec des enregistrements continus bihebdomadaires de 24 heures chez 11 patients pédiatriques ventilés mécaniquement. Les 43 enregistrements obtenus ont dévoilé que la moyenne de la durée totale de sommeil atteignait 10 heures et demi par patient sur une période de 24 heures, soit une durée plus longue que ce qui est observée chez des sujets témoins. Pourtant, les résultats obtenus étaient considérablement variables parmi les patients, la durée totale du sommeil variant de 4,7 heures à 18,3 heures. Ces auteurs ont aussi noté que le sommeil des jeunes patients était caractérisé par une augmentation de la durée des stades 1 et 2 du sommeil, par une baisse importante de la durée du sommeil paradoxal

et par une absence quasi-totale de sommeil à ondes lentes, ainsi que par la présence d'une fragmentation du sommeil associée à de nombreux réveils ($92,9 \pm 7$ patients/ 24 heures). Cette étude apporte ainsi des évidences objectives confirmant les dires des patients hospitalisés suite à des brûlures au sujet de la piètre qualité de leur sommeil. Bien que les études présentées jusqu'à maintenant démontrent que le sommeil des patients brûlés est perturbé et que ce phénomène est commun et souvent persistant, toujours est-il que la ou les cause(s) de ces perturbations demeurent imprécises.

Récemment, Rose et collaborateurs (59) ont proposé une série de facteurs pouvant influencer l'apparition des troubles de sommeil des patients hospitalisés pour des brûlures. Ces auteurs ont suggéré trois grandes catégories de facteurs incluant: 1) les changements pathophysiologiques (*i. e.*, hormonales, métaboliques) en réponse aux blessures thermiques, 2) l'inconfort et la douleur, la médication (analgésique et sédatrice), en plus des symptômes de stress aigu, et 3) les facteurs environnementaux reliés au milieu hospitalier, ainsi que les interventions du personnel soignant. Toutefois, à ce jour, la littérature à ce sujet est peu abondante et les quelques études effectuées en milieu hospitalier portent plutôt sur les facteurs environnementaux (cf revue par 54 et 67) et sur la nature des plaintes des patients hospitalisés (58).

Dans une récente étude, nous avons évalué la qualité du sommeil de 28 patients brûlés durant la première semaine d'hospitalisation (55). La majorité de ces patients (75%) ont rapporté des perturbations de sommeil en termes de qualité, de durée, de fragmentation (*i.e.* nombreux réveils) et d'occurrence de cauchemars. Par la

suite, nous avons évalué de manière plus spécifique le lien entre la douleur et la qualité du sommeil observée au sein de notre population. Pour se faire, nous avons examiné la relation temporelle entre l'intensité de la douleur ressentie durant la nuit et durant la journée (i.e., au réveil, au repos, durant les procédures thérapeutiques) et la qualité du sommeil. Nos résultats ont permis de mettre en évidence que la qualité du sommeil (évaluée à l'aide d'échelles visuelles analogiques), ainsi que la durée et le nombre de réveils étaient en mesure de prédire l'intensité de la douleur durant la nuit et durant la journée du lendemain. De plus, nous avons trouvé que seule l'intensité de la douleur rapportée durant la nuit était en mesure de prédire la qualité du sommeil.

Les résultats observés au sujet de la relation entre l'intensité de la douleur et la présence de cauchemars étaient pour leur part inattendus du fait que la présence de cauchemars était reliée à des douleurs moins intenses durant la nuit et le lendemain lors des procédures thérapeutiques. Bien que l'on n'ait pas d'explications définitives, nous avons proposé que la présence de cauchemars pouvait résulter indirectement d'un rebond de sommeil paradoxal ou d'une meilleure consolidation du sommeil, tout deux étant des indicateurs d'une meilleure qualité du sommeil. Le contenu des cauchemars, ainsi que des autres rêves rapportés par les patients durant l'étude, ont fait l'objet d'une récente publication (56) et sont discutés plus en détails dans l'article de Zadra et Manzini du présent numéro spécial de *Douleur et Analgésie*.

Bien qu'il n'y ait pas démonstration d'une relation causale entre la qualité du sommeil et l'intensité des douleurs chez les brûlés, nous avons tout au moins mis en évidence l'existence d'une relation de nature circulaire, où le sommeil est perturbé par l'intensité des douleurs, et inversement, un sommeil perturbé affecte l'intensité des douleurs ressenties. Cependant, ces interrelations diffèrent légèrement de celles observées chez des sujets souffrant de douleur chronique. Par exemple, Affleck et collaborateurs (1) ont noté qu'une nuit de sommeil de mauvaise qualité entraînait significativement plus de douleur la journée suivante et que la douleur intense durant la journée entraînait plus de perturbations de sommeil durant la nuit. Il est donc possible que les effets de la douleur aiguë ressentie durant la journée sur le sommeil se développent graduellement et ne deviennent apparents qu'après quelques jours, voire quelques semaines.

Récemment, Boeve et coll. (9) ont tenté de documenter les troubles de sommeil associés aux blessures par brûlures et de décrire leur fréquence une semaine suivant le congé de l'hôpital. Soixante-treize pour cent des 74 patients interviewés ont indiqué avoir eu de la difficulté à s'endormir, à maintenir leur sommeil et à dormir profondément, et se réveiller souvent durant la nuit. Ces patients ont aussi mentionné des changements par rapport à leurs habitudes de sommeil (e.g., dormir seul; faire des siestes) et 62% d'entre eux ont rapporté ressentir de la douleur durant la nuit. De plus, ces derniers ont rapporté plus de troubles de sommeil que les patients qui n'ont pas rapporté ressentir de la douleur durant la nuit. Ces résultats supportent la notion de persistance des troubles de sommeil chez les patients brûlés et indiquent également

que la douleur demeure un facteur qui interfère avec la qualité du sommeil au delà de l'hospitalisation.

Nous avons, par ailleurs, fait suite à notre étude décrite ci-haut en recueillant chez ces mêmes patients brûlés des mesures de sommeil sur une période de cinq jours et ce, six mois après leur congé de l'hôpital (57). Les résultats ont révélé que leur sommeil était significativement meilleur six mois après l'accident que durant la première semaine de l'hospitalisation, bien que certains patients continuaient de rapporter quelques nuits de mauvais sommeil. Ces résultats vont quelque peu à l'encontre de ceux obtenus dans d'autres études qui indiquaient des troubles de sommeil beaucoup plus persistants chez cette même clientèle de patients (9, 35, 41). Nous avons donc tenté d'examiner s'il y avait des facteurs pouvant prédire le rapport d'un mauvais sommeil observé chez quelques uns de nos patients. Contrairement à l'échantillon de Boeve et collaborateurs (9), seulement cinq de nos patients (28%) continuaient de ressentir de la douleur six mois après leur hospitalisation. Plus spécifiquement, trois de ces patients ont rapporté ressentir de la douleur durant une des cinq nuits, un patient a rapporté de la douleur durant deux nuits, et seulement une patiente a rapporté de la douleur durant les cinq nuits de l'étude. Ces résultats suggèrent la possibilité que l'atténuation de la douleur est importante dans l'amélioration de la qualité du sommeil chez ces patients.

Conclusion

À la lumière des résultats des différentes études sur le sujet, il ressort que certains facteurs de nature exogène et endogène peuvent influencer la qualité du sommeil des patients hospitalisés de brûlures sévères. Bien que l'environnement hospitalier comme tel ne semble pas favoriser un bon sommeil, le fait que les troubles du sommeil persistent au delà de l'hospitalisation chez certains patients supporte l'hypothèse d'une influence de facteurs endogènes, notamment la douleur. Même s'il n'y a qu'un nombre limité d'études portant sur la nature des causes des perturbations de sommeil chez des patients brûlés, la douleur semble être un facteur important qui contribue à l'apparition et à la persistance de ces troubles. En effet, il existe une relation intime entre la qualité du sommeil et l'intensité des douleurs ressenties dès les premiers jours suivant les blessures et cette relation semble demeurer au delà de l'hospitalisation. Par conséquent, toutes mesures devraient être prises afin d'assurer un contrôle optimal de la douleur et ainsi permettre de réduire, ou du moins atténuer les perturbations de sommeil. En retour, l'amélioration de la qualité du sommeil pourrait réduire l'intensité des douleurs ressenties.

Références

1. Affleck G., Urrows S., Tennen H., Higgins P. et Abeles M.: Sequential daily relations of sleep, pain intensity, and attention to pain among women with fibromyalgia. *Pain*, 68, 363-368, 1996.
2. Ahrenholz D.H. et Solem L.D.: Management of pain after thermal injury. *Adv Clin Rehabil*, 1, 215-229. 1987.
3. Ashburn M.A.: Burn pain: The management of procedure-related pain. *J Burn Care Rehabil*, 16, 365-371, 1995.
4. Atchison N.E., Osgood P.F., Carr D.B. et Szylfelbein S.K.: Pain during burn dressing change in children: relationship to burn area, depth and analgesic regimens. *Pain*, 47, 41-45, 1991.
5. Aurell J. et Elmqvist D.: Sleep in the surgical intensive care unit: Continuous polygraphic recording of sleep in nine patients receiving postoperative care. *BMJ*, 290, 1029-1032, 1985.
6. Blumenfield M. et Reddish P.M.: Identification of psychologic impairment in patients with mild-moderate thermal injury: Small burn, big problem. *Gen Hosp Psychiatry*, 9, 142-146, 1987.
7. Brigham P.A. et McLoughlin E.: Burn incidence and medical care use in the United States: Estimates, trends and data sources. *J Burn Care Rehabil*, 17, 95-107, 1996.

8. Broughton R. et Baron R.: Sleep patterns in the intensive care unit and on the ward after acute myocardial infarction. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 45, 348-360, 1976.
9. Boeve S.A., Aaron L.A., Martin-Herz S.P., Peterson A., Cain V., Heimbach D.M. et Patterson D.R.: Sleep disturbances after burn injury. *J Burn Care Rehabil*, 23, 32-38, 2002.
10. Byers J.F., Bridges S., Kijek J. et Laborde P.: Burn patient's pain and anxiety Experience. *J Burn Care Rehabil*, 22, 144-149, 2001.
11. Choinière M.: La douleur des brûlés. In: Brasseur L., Chauvin M. et Guilbaud G. (Eds.), *Douleurs*. Maloine, Paris, pp. 313-322, 1997.
12. Choinière M.: Burn pain: A unique challenge. *Pain – Clinical Updates: International Association for the Study of Pain*, IX, 1-4, 2001.
13. Choinière M., Melzack R., Rondeau J., Girard N. et Paquin M.J.: The pain of burns: characteristics and correlates. *J Trauma*, 29, 1531-1539, 1989.
14. Choinière M., Melzack R. et Papillon J.: Pain and paresthesia in patients with healed burns: An exploratory study. *J Pain Symptom Manage*, 6, 437-444, 1991.
15. Closs S.J.: Patients' night-time pain, analgesic provision and sleep after surgery. *Int J Nurs Stud*, 29, 381-392, 1992.
16. Cohen M.J.M., Menefee L.A., Doghramji K., Anderson W.R. et Frank E.D.: Sleep

- in chronic pain: problems and treatments. *Int Rev Psychiatry*, 12, 115-126, 2000.
17. Cooper A.B., Thornley K.S., Young B.G., Slutsky A.S., Stewart T.E. et Hanly P.J.:
Sleep in critically ill patients requiring mechanical ventilation. *Chest*, 117, 809-818, 2000.
 18. Courtemanche D.J. et Robinow O.: Recognition and treatment of the post-traumatic stress disorder in the burn victim. *J Burn Care Rehabil*, 10, 247-250, 1989.
 19. Cronin A., Keifer J.C., Baghdoyan H.A. et Lydic R.: Opioid inhibition of rapid eye movement sleep by a specific mu receptor agonist. *Br J Anaesth*, 74, 188-192, 1995.
 20. Demling R.H.: Pathophysiological changes after cutaneous burns and approach to initial resuscitation. In: Martyn J.A.J. (Ed.), *Acute Management of the Burned Patient*. W.B. Saunders, Philadelphia, pp. 12-24, 1990.
 21. Dlin B.M., Rosen H., Dickstein K., Lyons J.W. et Fischer H.K.: The problem of sleep and rest in the intensive care unit. *Psychosomatics*, 12, 155-163, 1971.
 22. Dotson C.H., Kibbee E. et Eland J.M.: Perception of sleep following burn injury. *J Burn Care Rehabil*, 7, 105-108, 1986.
 23. Drewes A.M., Nielsen K.D., Arendt-Nielsen L., Birket-Smith L. et Hansen L.M.:
Pain and Sleep. The effects of cutaneous and deep pain on the electroencephalogram during sleep- An experimental study. *Sleep*, 20, 632-640,

1997.

24. Ehde D.M., Patterson D.R., Wiechman S.A. et Wilson L.G.: Post-traumatic stress symptoms and distress following acute burn injury. *Burns*, 25, 587-592, 1999.
25. Guiliani C.A. et Perry G.A.: Factors to consider in the rehabilitation aspect of burn care. *Phys Ther*, 65, 619-623, 1985.
26. Gottschlich M.M., Jenkins M.E., Mayes T., Khoury J., Kramer M., Warden G.D. et Kagan R.: A prospective clinical study of the polysomnographic stages of sleep after burn injury. *J Burn Care Rehabil*, 15, 486-492, 1994.
27. Hedderich R. et Ness T.J.: Analgesia for trauma and burns. *Crit Care Clin*, 15, 167-184, 1999.
28. Helm P.A.: Burn rehabilitation: Dimensions of the problems. *Clin Plast Surg*, 19, 551-559, 1992.
29. Johns J., Larger A.A., Masterton J.P. et Dudley H.A.F.: Sleep and delirium after open heart surgery. *Br J Surg*, 61, 377-381, 1974.
30. Jones J., Hoggart B., Withey J., Donaghue K, et Ellis B.W.: What the patients say: A study of reactions to an intensive care unit. *Intens Care Med*, 5, 89-92, 1979.
31. Jonsson C.E., Holmsten A., Dahltröm L. et Jonsson K.: Background pain in burn patients: Routine measurement and recording of pain intensity in a burn unit. *Burns*, 24, 448-454, 1998.

32. Kavanagh C.T., Lasoff E., Eide Y. et Freeman R.: Learned helplessness and the pediatric burn patient: Dressing change behavior and serum cortisol and B-endorphin. *Adv Pediatr*, 38, 335-363, 1991.
33. Kowalske K.J. et Tanelian D.L.: Burn pain – Evaluation and management. *Anesthesiol Clin North America*, 15, 269-283, 1997
34. Kavey N.B. et Altshuler K.Z.: Sleep in herniorrhaphy Patients. *Am J Surg*, 138, 682-687, 1979.
35. Kravitz M., McCoy B.J., Tomkins D.M., Daly W., Mulligan J., McCauley R.L., Robson M.C. et Herndon D.N.: Sleep disorders in children after burn injury. *J Burn Care Rehabil*, 14, 83-90, 1993.
36. Kryger M. et Shapiro C.M.: Pain and distress at night. *Sleep Solutions*, 5, 1-20, 1992.
37. Latarjet J.: Burn prevention: A long way. *J Burn Care Rehabil*, 21, 484-489, 2000.
38. Latarget J. et Choinière M.: La douleur du brûlé. *Doul et Analg*, 1, 11-17, 1995.
39. Lavigne G.J., Brousseau M., Montplaisir J. et Mayer P.: Pain and sleep disturbances. In: Lund J.P., Lavigne G.J., Dubner R. et Sessle B. (Eds.), *Orofacial Pain: From Basis Science to Clinical Management*. Quintessence Publishing Co., Chicago, Illinois, pp. 139-150, 2001.
40. Lavigne G.J., Zucconi M., Castronovo C. et Manzini C.: Sleep arousal response to

- experimental thermal stimulation during sleep in human subjects free of pain and sleep problems. *Pain*, 84, 283-290, 2000.
41. Lawrence J.W., Fauerbach J., Eudell E., Ware L. et Munster A.M.: Sleep disturbances after burn injury: A frequent yet understudied complication. *J Burn Care Rehabil*, 19, 480-486, 1998.
 42. Lentz M.J., Landis C.A., Rothmel J. et Shaver J.L.F.: Effect of selective slow wave sleep disruption on musculoskeletal pain and fatigue in middle aged women. *J Rheumatol*, 26, 1586-1592, 1999.
 43. Malenfant A., Forget R., Amsel R., Frigon J.Y. et Choinière, M.: Prevalence and characteristics of chronic sensory problems in burn patients. *Pain*, 67, 493-500, 1996.
 44. Meyer W.J., Marvin J.A., Patterson D.R., Thomas C. et Blackeney P.: Management of pain and other discomforts in burned patients. In: Herdon D.N. (Ed.), *Total Burn Care*, 2ième ed. W.B. Saunders, London, pp. 747-765, 2002.
 45. Miller W.C., Gardner N. et Mlott S.R.: Psychological support in the treatment of severely burned patients. *J Trauma*, 16, 722-725, 1976.
 46. Moldofsky H.: Sleep and musculoskeletal pain. In: Voeroy H. et Merskey H. (Eds.), *Progress in Fybromyalgia and Myofascial Pain*. Elsevier Science, pp. 137-147, 1993.
 47. Older S.A., Battafarano D.F., Danning C.L., Ward J.A., Grady E.P., Derman S. et

- Russell I.J.: The effects of delta wave sleep interruption on pain thresholds and fibromyalgia-like symptoms in healthy subjects; correlations with insulin-like growth factor I. *J Rheumatol*, 25, 1180-1186, 1998.
48. Orr W.C. et Stahl M.L.: Sleep disturbances after open heart surgery. *Am J Cardiol*, 39, 196-201, 1977.
49. Osgood P.F. et Szyfelbein S.K.: Management of pain in children. *Pediatr Clin North Am*, 36, 1001-1013, 1989.
50. Osgood P.F. et Szyfelbein S.K.: Management of pain. In: Martyn J.A. (Ed.), *Acute Management of the Burned Patient*. W.B. Saunders, Philadelphia, pp. 201-216, 1990.
51. Perry S., Heidrich G. et Ramos E.: Assessment of pain by burned patients. *J Burn Care Rehabil*, 2, 322-326, 1981.
52. Perry S. et Heidrich G.: Management of pain during debridement: A survey. *Pain*, 13, 267-280, 1982.
53. Ptacek J.T., Patterson D.R. et Doctor J.: Describing and predicting the nature of procedural pain after thermal injuries: implications for research. *J Burn Care Rehabil*, 21, 318-326, 2000.
54. Phillips G.D. et Cousins M.J.: Neurological mechanisms of pain and the relationship of pain, anxiety, and sleep. In: Cousins M.J. et Phillips G.D. (Eds.), *Acute Pain Management*. Churchill Livingstone, New York, pp. 21-48, 1986.

55. Raymond I., Nielsen, T.A., Lavigne G.J., Manzini C. et Choinière M.: Quality of sleep and its daily relationship to pain intensity in hospitalized adult burn patients. *Pain*, 92, 381-388, 2001.
56. Raymond I., Choinière M., Lavigne G. et Nielsen T.A. Incorporation of pain in dreams of hospitalized burn victims. *Sleep*, 7, 765-770, 2002a.
57. Raymond I., Nielsen T.A., Lavigne G. et Choinière M.: Quality of sleep following burn injuries: A six-month follow-up. *Sleep*, 25, A261, 2002b.
58. Redeker N.S.: Sleep in acute care settings: an integrative review. *J Nurs Scholarsh*, 32, 31-38, 2000.
59. Rose M., Sanford A., Thomas C. et Opp M. Factors altering the sleep of burned children. *Sleep*, 24, 45-51, 2001.
60. Ross J.J.: Neurological findings after prolonged sleep deprivation. *Arch Neurol*, 12, 399-403, 1965.
61. Silbert B.S., Osgood P.R. et Carr D.B.: Burn pain. In: Yaksh T.L., Lynch C., Zapol W.M. et coll. (Eds.), *Anesthesia Biologic Foundations*, Lippincott - Raven, Philadelphia, New York, pp.759-773, 1998.
62. Silva J.A., Leong G.B. et Ferrari M.M.: Posttraumatic stress disorder in burn patients. *South Med J*, 84, 530-531, 1991.
63. Smith M.T., Perlis M.L., Smith M.S., Giles D.E. et Carmody T.P.: Sleep quality and presleep arousal in chronic pain, *J Behav Med*, 23, 1-13, 2000.
64. Ulmer J.F.: Burn pain management: a guideline-based approach. *J Burn Care*

Rehabil, 19, 151-159, 1998.

65. Ward R.S., Saffle J.R., Schnelbly A., Hayes-Lundy C. et Reddy R.: Sensory loss over grafted areas in patient with burns. J Burn Care Rehabil, 10, 536-538, 1989.
66. Watkins P.N., Cook E.L., May R. et Ehleben C.M.: Psychological stages in adaptation following burn injury: A method for facilitating psychological recovery of burn victims. J Burn Care Rehabil, 9, 376-384, 1988.
67. Wooten V.: Medical causes of insomnia. In: Kryger M.H., Roth T. et Dement W.C. (Eds.), Principles and Practice of Sleep Medicine. W.B. Saunders Company, Philadelphia, pp. 509-522, 1994.

TABLEAU 1

Classification et caractéristiques cliniques des brûlures selon la profondeur de la blessure

Brûlures de premier degré	<ul style="list-style-type: none"> • Atteignent les couches superficielles de l'épiderme et correspondent au classique coup de soleil • Temps de guérison: environ 1 semaine • Intensité de la douleur: faible à modérée
Brûlures de deuxième de degré	<ul style="list-style-type: none"> • Se subdivisent en deuxième degré superficiel, lorsque les atteintes se limitent aux couches profondes de l'épiderme, et en deuxième degré profond, lorsque la jonction dermo-épidermique est touchée • Temps de guérison: 1 à 3 semaines • Intensité de la douleur: modérée à sévère compte tenu de l'exposition des terminaisons nerveuses à l'air libre lorsque les tissus sont brûlés au deuxième degré superficiel
Brûlures de troisième degré	<ul style="list-style-type: none"> • Détruisent la totalité de l'épiderme et des portions variables du derme. • Temps de guérison: nécessitent l'application de greffes cutanées. • Intensité de la douleur: généralement indolores au début étant donné que les terminaisons nerveuses sont détruites. Toutefois, ces brûlures sont souvent entourées ou mêlées de brûlures plus superficielles qui sont elles-mêmes génératrices de douleur.

5. DISCUSSION GÉNÉRALE

Cette thèse comporte deux études qui s'intègrent dans un programme de recherche entrepris à la maîtrise et dont l'objet d'étude porte sur les interrelations sommeil, douleur et médication analgésique. Une première étude de nature prospective visait à identifier de manière objective la nature et la sévérité des troubles du sommeil chez les patients hospitalisés pour brûlures. Cette étude avait aussi comme but d'évaluer les interrelations entre la qualité du sommeil, l'intensité des douleurs ressenties et la médication analgésique administrée. La seconde étude visait pour sa part à étudier en laboratoire les effets précis de la morphine sur la structure du sommeil chez des sujets sains.

5.1. Étude 1: Sommeil, douleur et analgésie chez des patients hospitalisés pour des brûlures

Dans cette première étude, nous avons confirmé à l'aide de mesures objectives les dires des patients brûlés qui se plaignent de mal dormir durant leur séjour hospitalier, corroborant ainsi les résultats obtenus lors du projet de maîtrise (Raymond et coll., 2001). Cette étude a aussi révélé qu'un mauvais sommeil, défini en termes de durée et de fragmentation, était en mesure de prédire des douleurs plus intenses ainsi que l'administration de doses plus importantes d'opioïdes. Les relations inverses étaient aussi significatives, c'est-à-dire, que l'intensité de la douleur et des doses élevées d'opioïdes permettaient de prédire une mauvaise nuit de sommeil. Il semble donc que sommeil, douleur et analgésie soient interreliés chez des patients hospitalisés pour des brûlures où la douleur donne lieu à un mauvais sommeil, lequel donne lui-même lieu à des douleurs plus intenses. Ainsi, au fil des jours suivant la survenue des

brûlures, ces interrelations se développent en un cercle vicieux qui s'observe fréquemment chez des personnes souffrant de douleur chronique (Affleck et coll., 1996; McCracken et Iverson, 2002; Nicassio et coll., 2002).

5.1.1. Qualité du sommeil durant l'hospitalisation

Les résultats de cette étude ont montré que les patients brûlés ont un sommeil considérablement perturbé tout au long de leur hospitalisation. Entre 23 h et 8 h, les patients ont dormi en moyenne cinq heures et demie. Leur sommeil était sévèrement fragmenté par des réveils fréquents et de longue durée, et par de brèves et nombreuses périodes de sommeil. Les mesures actigraphiques ont permis d'observer que les patients brûlés faisaient aussi régulièrement des siestes durant la journée et durant la soirée, augmentant ainsi la durée totale de sommeil à environ huit heures par période de 24 heures. Toutefois, ces résultats étaient extrêmement variables d'un jour à l'autre, et d'un patient à l'autre. À titre d'exemple, les enregistrements d'un des participants à l'étude n'ont révélé que 162 minutes de sommeil durant une des journées de son hospitalisation, tandis qu'un autre a dormi 14 heures en tout. Ces résultats, évalués à partir de mesures objectives, confirment nos résultats antérieurs (Raymond et coll., 2001), ainsi que ceux d'autres études ayant fait état des perturbations du sommeil chez des patients hospitalisés pour des brûlures (Lawrence et coll., 1998; Rose et coll., 2001; Boeve et coll., 2002), et chez d'autres populations de patients en période postopératoire et aux soins intensifs (Wooten, 1994; Rosenberg-Adamsen et coll., 1996; Redeker, 2000; Gabor et coll., 2003).

Les résultats de cette première étude confirment donc notre première hypothèse voulant que la qualité du sommeil évaluée par application de mesures objectives soit appauvrie chez les patients hospitalisés pour des brûlures. Leur sommeil nocturne était fragmenté par des alternances nombreuses d'épisodes d'éveil (souvent de longue durée) et d'épisodes de sommeil. Nos résultats soulignent aussi l'importance de traiter les PS chez des patients hospitalisés, surtout qu'il a été établi que ces PS étaient en partie reliées à des douleurs et à des doses de médication analgésique plus importantes.

5.1.2. Interrelations entre la qualité du sommeil et l'intensité de la douleur

Les résultats de la première étude indiquent que les patients qui passaient plus de temps éveillés durant la nuit rapportaient des douleurs plus intenses durant la même nuit et aussi pendant la journée du lendemain. En effet, les analyses de régression ont révélé que de longues périodes d'éveil durant la nuit et de nombreux réveils étaient tous deux prédicteurs de douleurs plus intenses durant la nuit en question, et le lendemain au réveil et durant les procédures thérapeutiques. Ces relations étroites vont dans le même sens que nos résultats précédents, quand nous avons trouvé que les rapports subjectifs de mauvaise qualité et de fragmentation du sommeil pouvaient prédire des douleurs plus importantes durant la nuit et la journée du lendemain (Raymond et coll., 2001).

Toutefois, contrairement aux résultats du projet de maîtrise, la présente étude a aussi révélé des relations significatives entre l'intensité de la douleur ressentie durant la journée et la qualité du sommeil la nuit suivante. Nous avons, en effet, constaté que

l'intensité de la douleur au repos et durant les procédures thérapeutique permettait de prédire la durée et le niveau de fragmentation du sommeil la nuit suivante. Ainsi, les patients qui ressentaient des douleurs plus importantes durant la journée ont fait état d'un sommeil plus perturbé la nuit suivante. Il est difficile de savoir, à partir des présents résultats, comment ces relations temporelles se développent. Quelles soient le résultat d'un effet prolongé de la douleur ou d'un effet indirect d'autres facteurs reliés à la douleur et au sommeil qui n'ont pas été évalués lors de cette étude méritent d'être adressés pour éclairer de quelle façon la douleur et le sommeil interagissent. Certaines possibilités sont discutées plus en détail ci-dessous.

Tout de même, les présents résultats vont dans le même sens que ceux d'études effectuées en laboratoire chez les humains et chez les animaux, et supportent l'idée d'une influence réciproque entre le sommeil et la douleur. Bien qu'il ne soit pas possible d'élucider les mécanismes physiologiques qui sont impliqués, il semble logique de supposer que la douleur des brûlures est suffisamment pertinente (« meaningful ») pour les patients brûlés et donc en mesure d'outrepasser le filtrage au niveau thalamique ou à d'autres structures le long des voies ascendantes, provoquant ainsi un sommeil fragmenté. En effet, comme il a été décrit dans l'introduction (c.f. section 2.2.1.3) il existe une hypothèse selon laquelle la transmission de l'information sensorielle nociceptive serait sous l'influence de mécanismes filtrant l'information ascendante, et un stimulus suffisamment pertinent serait nécessaire pour outrepasser cette étape et ainsi provoquer des réveils (Harman et coll., 2002; Lavigne et coll., 2004). Une autre possibilité se rapporte à l'hypothèse de Foo et Mason (2003) qui

suggérait qu'en situation de douleur persistante, l'augmentation de l'activité des cellules « ON » du RM durant le sommeil contribuerait à l'augmentation de la sensibilité de la douleur et de la vigilance durant le sommeil. Ainsi, il se peut que la douleur des brûlures ait entraîné des changements fonctionnels entraînant une amplification de l'activité de ces cellules « ON », et par conséquent, une augmentation de la sensibilité de la douleur durant le sommeil. Évidemment, il n'est pas possible de vérifier ces hypothèses à partir des présents résultats et des études supplémentaires sont nécessaires afin d'évaluer ces possibilités.

Les présents résultats confirment notre seconde hypothèse voulant qu'il existe des interrelations temporelles significatives entre la qualité du sommeil et l'intensité de la douleur chez les patients brûlés. Bien qu'il ne soit pas possible de déterminer si ces interrelations sont causales, elles semblent être de nature temporelle et circulaire. Il est important de noter qu'à ce jour, ce type de relation n'a été observé que chez des patients souffrant de douleur chronique (Affleck et coll., 1996; McCracken et Iverson, 2002; Nicassio et coll., 2002). Le fait que ces relations circulaires temporelles ne se soient pas manifestées lors de notre première étude est peut-être dû au fait que cette première étude n'a duré que cinq jours, alors que la présente couvrait la durée totale de l'hospitalisation.

5.1.3. Interrelations entre la qualité du sommeil et la médication analgésique

Les résultats de la première étude indiquent également que les patients dormant moins bien recevaient plus de médication analgésique durant la nuit et pendant la

journée du lendemain. De même, les patients recevant plus de médication analgésique durant la journée voyaient leur sommeil davantage perturbé la nuit suivante. En effet, les analyses de régression ont révélé que de longues périodes d'éveil durant la nuit étaient en mesure de prédire des doses d'analgésiques plus importantes administrées dans la même nuit et pendant la journée du lendemain. En retour, des doses plus importantes d'analgésiques administrées durant la nuit étaient en mesure de prédire un niveau d'activité plus élevé, de plus longues périodes d'éveil, des réveils plus longs et des périodes de sommeil plus courtes durant la même nuit. Aussi, d'autres analyses révélaient que des doses plus importantes d'analgésiques administrées durant la journée étaient reliées à plus de réveils, de longs réveils et à de brefs épisodes de sommeil durant la nuit suivante.

Ces résultats diffèrent de ceux de notre première étude où nous avons trouvé que les rapports subjectifs d'un meilleur sommeil s'amélioraient avec des doses plus importantes d'analgésiques. Il est possible que cette différence soit due à la nature des mesures de la qualité du sommeil utilisées. En effet, bien que les impressions subjectives du sommeil soient souvent associées aux mesures objectives (Lamberg, 1999; Kushida et coll., 2001; Means et coll., 2003), ceci n'est pas toujours le cas (Lewis, 1969; Baker et coll., 1999). Par exemple, Lewis (1969) a rapporté que bien que les impressions subjectives des sujets vont généralement dans le même sens que les mesures PSG, toujours est-il que les sujets ont tendance à surestimer la durée du sommeil, et sous-estiment le nombre de réveils comparativement aux mesures objectives. Des analyses corrélationnelles supplémentaires ont été effectuées afin

d'évaluer le lien entre les estimés subjectifs et les mesures ACT de la première étude (ces résultats sont présentés dans l'annexe 7.6). Ces analyses ont révélé une relation significative positive entre les variables de la durée totale du sommeil obtenue de manière subjective et objective ($r = 0,36$; $p = 0,02$), tandis que les autres mesures de sommeil n'étaient pas reliées entre elles. En effet, bien que les patients de notre étude étaient en mesure d'estimer correctement la durée de leur sommeil, il y avait une différence importante entre le nombre de réveils estimés par les patients et détectés avec l'ACT. Cependant, malgré cette différence, il est à noter que les relations douleur-sommeil observés avec les mesures subjectives de sommeil vont généralement dans la même direction que ceux obtenus avec les mesures objectives (c.f. Annexe 7.6). Une autre possibilité pouvant expliquer la différence entre nos deux études tient à la complexité des effets de la morphine qui peuvent être à la fois excitateurs et inhibiteurs au niveau du SNC (c.f. section 2.2 de l'introduction). En effet, il est possible que les patients, ressentant un effet de somnolence à la suite de l'administration de morphine, rapportent mieux dormir durant la nuit, et ce même si la morphine ait pu entraîner d'autres comportements excitateurs (*e.g.* moteurs) qui ont été détectés par l'actigraphe utilisé dans l'étude de doctorat.

Il est par ailleurs important de noter que les relations observées entre le sommeil et l'analésie ne sont pas de nature causale et qu'elles sont probablement aussi influencées par d'autres facteurs dont la douleur ressentie. Il est tout à fait concevable que l'intensité de la douleur ait influencé les doses d'analésie requises, ce qui agissait en retour sur la qualité du sommeil. En effet, des analyses supplémentaires

de nos résultats ont fait ressortir des relations significatives et positives entre les doses d'analgésique et l'intensité de la douleur à différents moments de la journée (*e.g.* $r = 0,77$; $p = 0,03$ entre l'intensité de la douleur au réveil et les doses analgésiques durant la nuit). Donc, les patients rapportant plus de douleur avaient tendance à recevoir plus de morphine. D'autres études portant sur la douleur postopératoire ont aussi démontré ce type de relation et supportent donc cette hypothèse (Puntillo et Weiss, 1994; Carroll et coll., 1999). De plus, Knill et collaborateurs (1990) ont aussi trouvé des résultats semblables où l'intensité de la douleur et les doses importantes d'opioïdes étaient toutes deux reliées à un sommeil perturbé. Prises ensemble, ces études supportent l'hypothèse selon laquelle l'intensité des douleurs ressenties pourrait jouer un rôle médiateur dans les interrelations sommeil-analgésie.

Par ailleurs, il est aussi important de noter que même si les patients recevaient des doses plus importantes de morphine sur une période de temps donnée, ceci ne signifie pas que l'analgésie était administrée de façon adéquate (*i.e.* en doses suffisantes ou à intervalles suffisamment fréquents), ni que les patients étaient bien soulagés (Choinière et coll., 1989; Perry et coll., 1982; Ulmer et coll., 1991). Par conséquent, il est concevable que malgré des doses plus importantes, les patients ressentiaient néanmoins des douleurs importantes, qui à leur tour, influençaient le sommeil. Ainsi, il existe la possibilité que les doses croissantes d'analgésiques fassent partie du cycle de douleur-sommeil, dans lequel le sommeil influence les seuils de douleur, ce qui nécessite des doses d'analgésiques plus importantes.

Une autre hypothèse quant aux liens circulaires entre le sommeil et l'analgésie vient des résultats de certaines études animales ayant rapporté que la privation de sommeil (notamment de SP) pouvait contrer l'effet analgésique de la morphine. En effet, comme il a été présenté dans l'introduction, il est possible que le manque de sommeil en général puisse diminuer l'efficacité analgésique des opioïdes, puisqu'il a été rapporté que la privation de sommeil (paradoxale) supprime l'effet antinociceptif de la morphine chez le rat (Ukponmwan et coll., 1984; 1986). Ainsi, même si les patients recevaient des doses plus élevées de morphine, il est possible que leur douleur n'était pas soulagée de manière adéquate, ce qui en retour, influençait leur sommeil et entraînait des doses plus importantes de morphine et ainsi de suite. Il est entendu que ces hypothèses ne sont pas vérifiables à partir des résultats de cette étude et méritent d'être ^{vérifiées} ~~adressées~~ lors de prochaines études.

Par conséquent, notre troisième hypothèse de recherche n'est que partiellement validée par les présents résultats. En effet, nous avons trouvé une relation significative mais négative entre la qualité du sommeil et celle de l'analgésie durant la nuit. Ainsi, un mauvais sommeil était relié à des doses plus importantes d'opioïdes administrées durant la journée du lendemain. Ces résultats suggèrent que les patients qui dorment moins bien pendant la nuit pourraient avoir des besoins analgésiques accrus durant la journée du lendemain.

5.2. Étude 2: Effets de la morphine sur le sommeil chez des sujets sains

La seconde étude de ce projet portait plus spécifiquement sur les effets de la

morphine sur le sommeil de sujets sains. Puisque les opioïdes, dont la morphine, représentent les analgésiques de premier choix pour traiter plusieurs types de douleurs, il semblait important d'évaluer leurs effets sur le sommeil chez des sujets normaux (plutôt que chez des ex-toxicomanes). L'objectif premier de cette étude était d'examiner les effets de doses cliniques de morphine au niveau de la structure du sommeil de sujets sains dans un contexte expérimental. Pour ce faire, nous avons entrepris d'évaluer la qualité du sommeil suite à l'administration de morphine et d'un placebo au moment de l'endormissement et durant le sommeil et ce, en termes de la structure des stades du sommeil et de la microstructure du sommeil.

5.2.1. Perturbations au niveau du SLP et du SP

Les résultats ont montré que des doses cliniques de morphine entraînent une modification de l'architecture du sommeil qui se traduit par une réduction du sommeil lent profond (SLP) et du sommeil paradoxal (SP). L'effet le plus considérable était certainement la réduction importante (75%) du SLP comparativement à la condition placebo et lors de la nuit qui servait de niveau de base. Ces résultats vont dans le même sens que ceux des études effectuées chez des humains et les animaux où l'administration systémique de morphine, et d'autres opioïdes, produisait une inhibition dose-dépendante de SLP (Kay et coll., 1969; Pickworth et coll., 1981; Kay et coll., 1981; Pickworth et coll., 1986; Sitaram et Gillin, 1982; Albus et coll., 1972; Echols et Jewett 1972; Colasanti et Khazan 1973; King et coll., 1981; De Andrés et coll., 1984. Les présents résultats ne permettent pas d'éclairer les mécanismes par lesquels la morphine inhibe le SLP, et les mécanismes neuronaux impliqués dans cette

diminution du SLP demeurent non compris jusqu'à ce jour. Il a été décrit dans l'introduction que l'administration systémique de morphine chez les chats décérébrés produisait des effets distincts dans le cerveau antérieur complet et dans le tronc cérébral complet (De Andres et Corpas, 1991; Corpas et De Andres 1991). Il semblerait donc que les effets de désynchronisation de l'EEG et de suppression du sommeil au niveau du cerveau antérieur suite à une administration systémique surpassent les effets de synchronisation de l'EEG au niveau du tronc cérébral complet inhibant ainsi le SLP chez l'animal, l'ex-toxicomane et le sujet sain.

En ce qui a trait à la durée totale du sommeil, cette dernière était significativement plus courte suite à l'administration de morphine qu'elle ne l'était lors de la nuit «niveau de base». Toutefois, comparativement à la condition placebo, cette différence n'était que de 10 minutes et elle n'était pas statistiquement significative. Il est possible que les conditions expérimentales durant lesquelles les sujets recevaient une injection (effet traitement) aient été perçues comme étant un événement stressant quelque soit l'agent administré (morphine ou placebo). Si l'on suit cette logique, il est concevable que la durée totale du sommeil réduite durant ces nuits (comparativement à la condition de base) soit due à l'effet du traitement plutôt qu'à la substance utilisée. Par conséquent, la diminution de la durée totale de sommeil ne serait pas attribuable qu'à la morphine. Cette possibilité est d'autant plus vraisemblable que d'autres mesures de sommeil, dont la latence à l'endormissement, la durée de l'éveil et l'efficacité du sommeil, étaient toutes comparables dans les trois conditions expérimentales.

D'autres effets de l'administration de morphine sur le sommeil incluaient une diminution de la durée du SP, du nombre de périodes de SP et de la densité des mouvements oculaires rapides (MOR) en phase de SP. En effet, la durée du SP était significativement plus brève durant la nuit avec morphine que durant la nuit avec placebo et la nuit «niveau de base». Toutefois, cette réduction du stade de SP n'était que de l'ordre de 5%. De plus, il est important de considérer que le nombre de périodes de SP était comparable entre la nuit «morphine» et la nuit «placebo». Encore une fois, il est possible que l'effet traitement (injection) occasionne un effet de stress sur le SP. En effet, certaines études ont montré que des modifications du SP sont fréquentes en période de stress aigu (Baekeland et coll., 1968; Reynolds et coll., 1993). Bien que les résultats de notre étude n'offrent pas de conclusions définitives, il est certainement possible que le stress des injections en soirée ait en soi perturbé le sommeil des sujets de l'étude. Cette hypothèse serait à vérifier à l'occasion des études futures.

Pour ce qui est des effets de la morphine au niveau de la densité des MOR, ils sont par contre beaucoup plus clairs et marqués. En effet, le nombre de MOR était significativement plus petit suivant l'administration de morphine par rapport aux nuits «placebo» et «niveau de base». Il est difficile d'avancer des explications certaines quant à cet effet à partir de notre étude, et même à partir d'études antérieures. Comme il a été décrit dans l'introduction, les effets de la morphine sur le sommeil sont

relativement peu connus chez l'animal et encore moins chez l'homme. Les mécanismes par lesquels la morphine altère le SP sont également mal compris. Certaines études chez des animaux ont montré que l'administration systémique de morphine peut inhiber la relâche cholinergique dans les champs tegmentaires gigantocellulaires pontins (Lydic et coll., 1993). Puisque les neurones cholinocéptifs de cette région sont reconnus pour leur contribution à la génération des événements phasiques du SP, incluant les MOR (Pivik et coll., 1977; Siegel, 2000), il est possible qu'un tel mécanisme explique, du moins en partie, les résultats observés dans la présente étude quant à la baisse des MOR observés chez nos sujets.

Ainsi, les résultats de notre étude supportent la première hypothèse du second volet voulant que l'administration d'une dose thérapeutique de morphine entraîne des perturbations dans la structure du sommeil, surtout quant à la durée du SLP et du SP. Toutefois, nos résultats ont montré que d'autres paramètres du sommeil, dont la durée totale de sommeil, la latence à l'endormissement, la durée de l'éveil et l'efficacité du sommeil, ne semblent pas être modifiés par des doses cliniques de morphine. Ces résultats couplés à ceux de Kay et collaborateurs (1969) suggèrent l'administration systémique de morphine diminue la durée du SLP. Toutefois, les effets de la morphine sur la durée totale du sommeil et sur le SP demeurent discutables, puisque nos résultats montrent que ces deux variables étaient réduites de façon modeste, et n'étaient pas différentes de la condition «placebo».

5.2.2. Perturbations au niveau des paramètres de l'éveil

Les résultats de cette étude ont montré un plus grand nombre de micro-éveils spontanés chez les sujets sains suite à l'administration de morphine que lors des conditions «placebo» et «niveau de base». Toutefois, le nombre total de micro-éveils et de réveils étaient dans les normales pour des jeunes adultes (Boselli et coll., 1998; Mathur et Douglas, 1995) et il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les trois conditions expérimentales. Aussi, ces résultats montrent que le nombre d'intrusions alpha-delta et les changements subits de stade de sommeil étaient comparables pour les trois nuits d'expérimentation, et il n'y avait pas, non plus, de différence significative entre les conditions expérimentales pour ces variables. Ces constats diffèrent de ceux de Kay et collaborateurs (1969) qui ont observé des effets «d'éveil» (*i.e.* arousing) de la morphine. Ces auteurs ont en effet rapporté que la morphine entraîne une augmentation du nombre de réveils et d'éveils au sein de leur population d'ex-toxicomanes. Toutefois, ils ont aussi avancé que leurs sujets montraient sûrement des réactions physiologiques particulières à la morphine à cause de leur passé d'abus de substances. Nous n'avons pas, nous-mêmes, effectué de comparaisons directes entre les deux populations, mais nos résultats vont dans le sens d'une telle possibilité puisqu'ils indiquent que l'administration aiguë de doses cliniques de morphine avant et durant le sommeil n'augmente pas les paramètres de l'éveil chez des jeunes adultes en santé au delà des valeurs normales observées dans cette population.

5.3. Discussion et liens entre les deux études du programme

5.3.1. Implications cliniques

Le premier volet du projet démontre qu'il convient de tenter d'éviter ou du moins d'atténuer l'apparition du cercle vicieux sommeil-douleur-analgésie chez des patients hospitalisés pour des brûlures. Nos résultats laissent entendre que le traitement des perturbations du sommeil, en tant que symptômes parallèles à la douleur, pourrait entre autre diminuer la souffrance de ces patients durant leur hospitalisation. De la même façon, un soulagement adéquat de la douleur pourrait contribuer à améliorer la qualité du sommeil chez ces patients. En ce sens, diverses stratégies pharmacologiques et non-pharmacologiques pourraient être mises en pratique dans le but de réduire les PS et l'intensité de la douleur des patients brûlés. Considérant que sommeil et douleur semblent également être reliés de façon réciproque et circulaire, l'utilisation de telles stratégies d'intervention risque aussi d'avoir un effet réciproque sur la douleur et le sommeil.

5.3.1.1. Traitements pharmacologiques

5.3.1.1.1. Les opioïdes

Selon certaines études, l'une des interventions les plus efficaces pour réduire les PS chez des patients qui souffrent de douleur serait de les soulager adéquatement (Cohen et coll., 2000; Closs, 1992). Les résultats de notre première étude supportent cette idée, puisque l'intensité de la douleur était reliée aux PS et vice-versa. Néanmoins, nous avons aussi noté que les patients recevant plus de morphine présentaient davantage de perturbations du sommeil. Comme il a été mentionné précédemment, il ne faut pas oublier que même si les patients recevaient des doses

plus importantes de morphine sur une période de temps donnée, ceci ne signifie pas que l'analgésie était administrée de façon adéquate, ni que les patients étaient bien soulagés. Ainsi, que le lien entre les PS et la morphine soit direct ou non demeure incertain, et même si la deuxième étude de ce projet de recherche peut, en partie, éclairer nos connaissances à ce sujet, davantage de recherche doit être effectuée afin de mieux comprendre les effets de la morphine sur le sommeil des patients en douleur.

Selon notre étude expérimentale en laboratoire, l'administration d'une dose clinique de morphine perturbe le sommeil en réduisant le SLP et le SP. Toutefois, le nombre de réveils et la durée du temps d'éveil ne semblent pas touchés. Aussi, les effets de la morphine sur le sommeil (avec doses similaires à celles utilisées en situation postopératoire (American Pain Society, 2003)) observés lors de cette étude semblent moins sévères, et/ou qualitativement différents des PS observés en situation de douleur aiguë, incluant celles observées chez les patients brûlés dans notre première étude. Comme le montre la synthèse de la recension de la littérature (Tableau 1), les PS en milieu hospitalier sont généralement caractérisées par une réduction sévère de la durée totale du sommeil, du SLP, par une élimination du SP et par des réveils fréquents et spontanés. Il a aussi été mentionné que ces types de PS sont présents durant l'hospitalisation, que les patients reçoivent des opioïdes ou d'autres types d'analgésiques (Cronin et coll., 2001), et donc il demeure difficile d'évaluer la contribution unique des opioïdes sur le sommeil des patients en douleur.

Bien que les mesures actigraphiques utilisées durant le premier volet de notre

étude ne nous renseignent pas quant aux stades de sommeil des patients brûlés, nous avons trouvé que les perturbations de durée et de fragmentation du sommeil étaient similaires aux PS observées dans d'autres études chez des patients en douleur aiguë (Tableau 1), plutôt qu'aux PS observées à la suite de l'administration de morphine dans notre deuxième étude. Il est certainement possible que l'administration de morphine puisse, en partie, contribuer aux PS des patients hospitalisés puisque les résultats de notre deuxième étude ont montré des altérations au niveau de la structure du sommeil. Toutefois, d'autres facteurs exogènes et endogènes, notamment l'intensité de la douleur, sont aussi importants dans la contribution aux PS de durée et de fragmentation du sommeil observées chez les patients hospitalisés pour des brûlures. Toujours est-il que d'autres études sont nécessaires afin de mesurer les effets indépendants et simultanés de la douleur et de la médication analgésique sur le sommeil dans un contexte expérimental. Une première série d'études pourrait être effectuée en laboratoire avec des sujets sains chez qui on évaluerait non seulement les effets de la morphine sur le sommeil mais également les effets d'une douleur expérimentale sur le sommeil de même que les effets additifs et/ou interactifs de ces deux facteurs ensemble (morphine + douleur) sur le sommeil. Par ailleurs, il serait aussi important d'évaluer, en situation clinique et/ou en laboratoire, les effets d'une utilisation optimale des analgésiques à base d'opioïdes qui réussit bel et bien à abaisser les niveaux de douleur de façon significative, et leur influence sur la qualité du sommeil.

5.3.1.1.2. Les hypnotiques et anxiolytiques

Bien que plusieurs types de médicaments servent à traiter l'insomnie (Beaulieu, 2003), les hypnotiques et les anxiolytiques (incluant surtout les benzodiazépines) sont parmi les plus prescrits (Mendelson 2000; McFarlane, 2002). Toutefois, si ce genre de médicaments améliore la latence à l'endormissement et diminue le nombre de réveils, les benzodiazépines entraînent aussi une réduction du SLP et du SP (Mendelson, 2000; Beaulieu, 2003). Notre première étude n'a pas révélé d'effets positifs ou négatifs des benzodiazépines administrées en soirée ou durant la nuit. Toutefois, nos résultats ont révélé une amélioration dans la durée et la fragmentation du sommeil quand les patients avaient reçu ces anxiolytiques durant la journée. Puisqu'il a été suggéré que l'anxiété est un facteur contribuant au maintien du cycle sommeil-douleur (Phillips et Cousins, 1984), il peut être important de traiter les symptômes d'anxiété afin d'améliorer la qualité du sommeil durant la nuit. Il serait par ailleurs judicieux d'inclure des mesures d'anxiété lors de prochaines études cliniques sur la douleur aiguë et le sommeil.

Il pourrait également être intéressant d'évaluer l'utilité et l'efficacité de molécules hypnotiques plus récentes telles que la zopiclone, le zolpidem ou le zaleplon auprès de la population des patients hospitalisés pour des brûlures. En effet, ces substances améliorent la qualité du sommeil sans présenter d'effet de rebond d'insomnie suite à l'arrêt de leur utilisation, et sans avoir les mêmes effets secondaires sur la structure du sommeil que les benzodiazépines (Mendelson 2000; Beaulieu 2003). Bien que ces médicaments ne soient pas tous disponibles au Canada, il serait important d'en évaluer l'efficacité chez une population hospitalisée brûlée. Aussi, il

serait recommandé de développer des lignes directrices quant à l'administration des benzodiazépines et d'autres hypnotiques afin d'assurer leur efficacité et leur bonne utilisation durant l'hospitalisation et après la sortie de l'hôpital.

5.3.1.2. Traitements non-pharmacologiques

Une étude récente a fait ressortir que certains patients hospitalisés préfèrent des traitements non-pharmacologiques pour améliorer leur sommeil (Azad et coll., 2003). Par conséquent, il semble important de mettre au point et d'appliquer des traitements alternatifs. Une revue récente de la littérature (Belleville et Morin, 2003) décrit différentes approches pour le traitement de l'insomnie chez les patients souffrant de douleurs chroniques. Ces auteurs décrivent plus particulièrement le traitement cognitivo-comportemental comprenant, entre autres, le contrôle du stimulus, la restriction de sommeil, la relaxation et des mesures d'hygiène du sommeil. Toutefois, la plupart de ces traitements sont difficilement applicables en milieu hospitalier. Néanmoins, quelques-uns d'entre eux peuvent certainement être adaptés à la population de patients brûlés, ou à d'autres populations hospitalières. Par exemple, les traitements visant à réduire les PS durant l'hospitalisation pourraient inclure de simples modifications aux routines médicales, offrant aux patients des périodes de repos sans dérangements.

En effet, selon les patients, les procédures de soins infirmiers arrivaient au deuxième rang des causes de réveils nocturnes. Les patients ont aussi mentionné le bruit et la présence d'un compagnon de chambre comme causes de fréquents réveils.

Nos résultats ont aussi révélé une tendance qui indique que les patients dormant dans une chambre privée présentent de plus longues périodes de sommeil que ceux ayant à partager leur chambre. Bien que nous n'ayons pas spécifiquement mesuré la contribution de ces facteurs durant notre étude, il semble évident que l'instauration de mesures simples d'hygiène de sommeil favorisant un environnement paisible pourrait contribuer à améliorer le sommeil des patients hospitalisés.

À cette approche pourraient aussi s'adjoindre des méthodes de relaxation. Par exemple, une étude a montré qu'un protocole de sédation non-pharmacologique, consistant en un massage du dos, la prise d'une boisson chaude et l'écoute de cassettes de relaxation, était bénéfique pour des patients âgés hospitalisés (McDowell et coll., 1998). En effet, les auteurs ont trouvé que leur protocole offrait un traitement de substitution efficace et facilement applicable pour améliorer le sommeil des patients hospitalisés. Ils ont aussi noté que l'application de ces traitements diminuait la demande de consommation de sédatifs. D'autres études seraient nécessaires afin de développer et d'évaluer l'efficacité de traitements non pharmacologiques destinés à réduire les PS des patients brûlés.

5.3.2. Implications théoriques

La relation entre le sommeil et la douleur est extrêmement complexe. Plusieurs études expérimentales et cliniques présentées dans la recension des écrits et dans une récente revue de la littérature effectués par nos collègues (Brousseau et coll., 2003) ont montré que l'intensité de la douleur perturbe le sommeil et qu'en retour, la

privation totale ou partielle du sommeil influence la détection de la douleur. Par contre, il est difficile d'évaluer si la douleur est la cause et/ou la conséquence d'un mauvais sommeil, et la présence d'un lien causal entre ces deux facteurs demeure indéterminée. Les résultats de la présente étude ne permettent pas non plus de tirer des conclusions quant aux liens de causalité entre la qualité du sommeil et l'intensité de la douleur. Cependant, nos résultats vont dans le sens d'une relation de nature bidirectionnelle entre les deux variables.

En effet, nous avons trouvé que la qualité du sommeil est un prédicteur de la douleur durant la nuit et pendant la journée du lendemain. De plus, l'intensité de la douleur durant la journée permet de prédire la qualité du sommeil la nuit suivante. Comme nous l'avons vu, ces résultats indiquent la présence d'une relation temporelle circulaire entre le sommeil et la douleur. À ce jour, cette relation a été seulement observée chez des patients souffrant de douleur chronique (Affleck et coll., 1996; McCracken et Iverson, 2002; Nicassio et coll., 2002). Les résultats obtenus auprès des patients brûlés laissent toutefois supposer que le cercle vicieux entre le sommeil et la douleur s'installe relativement rapidement en situation de douleur aiguë puisque notre échantillon de patients n'était hospitalisé que 10 jours en moyenne.

Comme il a décrit dans l'article de revue (Raymond et Choinière, 2003) la douleur associée à des brûlures est reconnue pour sa très grande variabilité d'un patient à l'autre et même d'une journée à l'autre, et certains patients voient leur tolérance à la douleur diminuer avec le temps et se plaignent de douleurs de plus en

plus intenses. Il n'est pas connu si les patients brûlés nécessitent des doses de plus en plus élevées d'opioïdes à cause d'un phénomène de tolérance et/ou de résistance pharmacologique et/ou par une diminution de la résistance à la douleur du patient due à une analgésie trop souvent insuffisante (Atchison et coll., 1991; Choinière et coll., 1989; Perry et coll., 1982; Ulmer et coll., 1991), ou parce que la douleur implique, avec le temps, des mécanismes différents tels une composante neuropathique, reconnue pour moins bien répondre aux opioïdes (cf voir Choinière 1997; 2001 pour revue). Les résultats de la première étude portent à croire que la qualité du sommeil pourrait peut-être constituer une des sources de variabilité dans l'intensité de la douleur d'une journée à l'autre chez un même patient. Ceci pourrait peut-être aussi le cas pour le phénomène d'escalade de dose des opioïdes chez ces patients. Certaines études ont en effet montré que la privation de sommeil pouvait influencer la réaction des récepteurs opioïdiques (Ukponwman et coll., 1984; Fadda et coll., 1991), et les présents résultats indiquent qu'un sommeil fragmenté et de courte durée était en mesure de prédire des doses plus élevée d'analgésique la journée du lendemain. Si la qualité du sommeil peut de fait contribuer à expliquer une portion de la variabilité de l'intensité de la douleur et de l'augmentation des besoins analgésiques chez les patients brûlés, ceci offre des avenues intéressantes de recherche au plan thérapeutique.

Il serait par ailleurs intéressant de savoir à quel moment sommeil et douleur commencent à s'influencer mutuellement chez une population de patients hospitalisés. L'un précède-t-il l'autre ou un facteur a-t-il préséance sur l'autre? Les résultats de la

présente étude auprès des patients brûlés n'offrent pas de réponses à ces questions. Cependant, il est tout de même possible d'avancer quelques hypothèses. Il est évident que la douleur des patients brûlés est présente indépendamment des troubles du sommeil observés. De même, puisque les PS sont généralement observées en milieu hospitalier (environnement qui est peu favorable au sommeil), il est logique de croire qu'elles apparaissent aussi chez les patients brûlés indépendamment de leur douleur. Puisque les présents résultats ont montré que le sommeil et la douleur s'influencent mutuellement à l'intérieur des 10 premiers jours suivant la survenue des brûlures, on pourrait supposer que la période critique durant laquelle se développent les interrelations entre ces deux facteurs se situerait dans les premières semaines, voire premiers jours suivant leur apparition. Il est évident que des études supplémentaires sont nécessaires pour vérifier cette hypothèse, et aussi pour préciser les mécanismes sous-jacents aux interrelations entre le sommeil et la douleur.

5.4. Limites des études

Les deux études du présent projet présentent chacune certaines limites méthodologiques qui méritent d'être discutées. La première étude a été élaborée à partir des recommandations que nous avons faites dans le cadre du projet de maîtrise—*i.e.*, utiliser des mesures objectives pour préciser la nature des PS, et évaluer le sommeil sur un cycle complet de 24 h et durant toute l'hospitalisation.

Nous avons donc choisi d'appliquer des mesures ACT au sein de notre population. Comme nous l'avons vu en introduction, l'instrumentation nécessaire

pour effectuer des mesures PSG aurait été difficilement applicable en milieu hospitalier, surtout dans le cas de patients brûlés qui présentent souvent des brûlures au visage. Bien que l'ACT ne nous permette pas d'identifier les stades de sommeil, les paramètres de respiration, ou d'évaluer la microstructure du sommeil (intrusions alpha-delta, micro-éveils, les changements subits de stade du sommeil), cet appareil nous a permis d'évaluer la durée et la fragmentation du sommeil sur un cycle complet de 24 h et ce, durant toute la période d'hospitalisation. Il va sans dire que les mesures PSG peuvent aussi être employées pour une période prolongée, mais à l'expérience nous avons constaté qu'elles sont très mal tolérées par les patients brûlés, et il aurait été difficile d'appliquer ces mesures pour une période de temps continue aussi prolongée.

Notre étude a montré que l'ACT est un instrument de recherche très bien toléré par les patients et par le personnel traitant, et qui est peu coûteux quant à son application et à l'analyse des données. Aussi, l'ACT nous a permis d'évaluer non seulement le nombre, mais également la durée des réveils durant la nuit. Grâce à cet instrument de mesure, il nous a été possible de déterminer plus spécifiquement la nature des perturbations du sommeil (durée; nombre et durée des réveils, durée des périodes de sommeil.) tout au long de l'hospitalisation. De plus, l'utilisation continue de l'ACT a permis d'observer que tout au long de l'hospitalisation, le sommeil des patients varie beaucoup d'une journée à l'autre et d'un patient à l'autre. Cependant, puisque l'ACT (et l'algorithme UCSD) comme mesure pour estimer le sommeil n'a pas été validé au sein d'une population de patients brûlés, il est important d'interpréter

les présents résultats avec précaution. À noter toutefois que les résultats d'ACT allaient dans le même sens que ceux observés avec les mesures subjectives dans la présente étude et celles obtenues dans l'étude de maîtrise, ce qui fournit certains indices de validité externe.

En effet, comme il été mentionné dans l'introduction, une des faiblesses de l'ACT est de surestimer le sommeil, ou de ne pas être en mesure de détecter les périodes d'éveil lorsque les patients sont couchés. Bien que les mesures ACT n'aient pas été comparées à des mesures PSG, celles-ci ont tout de même été en mesure de détecter des PS sévères, surtout au niveau de la durée du sommeil. Par exemple, les résultats ont révélé qu'un patient n'a dormi que 162 minutes durant une période complète de 24 heures. Ainsi, malgré le fait que ce patient était allongé dans son lit (du moins durant la nuit), l'activité mesurée par l'ACT n'a pas été « scoré » comme du sommeil. De plus, lorsqu'on compare l'actigramme d'un patient brûlé hospitalisé avec un sujet normal tel qu'illustré en annexe 7.4, il apparaît évident que le patient brûlé démontre un niveau d'activité très élevé durant la nuit et qu'il présente un sommeil perturbé. Puisque l'ACT est un instrument facilement applicable dans le milieu clinique, il serait important de valider cet instrument, ainsi que l'algorithme UCSD, au sein de populations hospitalières ou chez des sujets où l'activité est restreinte.

Suite à nos travaux antérieurs effectués dans le cadre de la maîtrise, il avait aussi été recommandé d'inclure des mesures du niveau de fatigue puisque certaines études (Older et coll., 1998; Lentz et coll., 1999) ont démontré que la fatigue pouvait

contribuer à la baisse des seuils de douleur. Nous avons effectivement inclus une échelle visuelle analogique pour mesurer le niveau de fatigue (borne gauche : pas du tout fatigué, borne droite : très fatigué) dans les questionnaires remplis au réveil des patients. Toutefois, nous avons remarqué que les patients avaient beaucoup de difficulté à faire la nuance entre fatigue et sommeil à partir d'échelles visuelles analogiques, et par conséquent, nous avons abandonné cette question. Nous suggérons d'inclure un questionnaire plus compréhensif pour évaluer le niveau de fatigue lors de prochaines études évaluant les relations sommeil-douleur. Dittner et collaborateurs (2004) offrent une revue complète des divers questionnaires portant sur l'évaluation de la fatigue chez des populations cliniques.

Notre étude du sommeil des patients brûlés portait sur un nombre relativement limité de patients ($N=16$). Bien que le nombre de sujets semble petit, les analyses statistiques utilisées dans cette étude ont permis de traiter chaque nuit comme une unité d'observation indépendante. En effet, nous avons ajusté un modèle de régression où la structure d'erreur était de type autorégressive d'ordre 1 (type $AR(1)$) pour un sujet, et indépendante entre les sujets (Johnston, 1984; Littell et coll., 1996). Ainsi cette méthode a permis d'augmenter le nombre d'observations utilisables à 164 nuits. En règle générale, une analyse de régression nécessite 10 observations par paramètres pour assurer la stabilité du modèle. Dans la présente étude, il y avait un minimum entre 20 et 25 observations par paramètre, ce qui est suffisant pour assurer la stabilité du modèle de chaque régression.

Le but de la présente étude était d'évaluer les relations entre le sommeil, la douleur et la médication analgésique et sédatrice. Il est évident que d'autres facteurs, notamment l'anxiété, l'état de stress post-traumatique, la dépression qui se développent durant l'hospitalisation (Patterson et coll., 1993; Phillips et Cousins, 1986) et d'autres médicaments administrés peuvent influencer le sommeil et la douleur et la relation entre les deux facteurs. Selon les critères de sélection de cette étude, les patients avec des troubles psychiatriques, et donc sous médication (*e.g.* antidépresseurs, anti-psychotiques) étaient exclus, bien qu'il est évident que de tels symptômes puissent apparaître suivant l'admission à l'hôpital. Toutefois, puisque le nombre de participants à cette étude était restreint à cause des limites de temps pour effectuer cette même étude, nous avons aussi dû limiter le nombre de variables indépendantes à l'étude. Les relations significatives observées le sont pour les variables incluses dans le modèle. Ainsi, ce dernier représente un modèle de régression possible (tout de même significatif) et non pas le « meilleur » ou le seul modèle qui existe pour expliquer la relation entre le sommeil et la douleur.

La deuxième étude du présent projet présente aussi certaines limites méthodologiques. Premièrement, la taille de l'échantillon étudié était relativement restreinte avec sept sujets normaux, mais quand même suffisant pour détecter des différences significatives pour la majorité des variables de nos hypothèses (SLP, SP, durée totale du sommeil). Ainsi, des analyses de puissance statistique et de taille échantillonnale ont été effectuées pour déterminer si le nombre de sujets de cette étude était suffisant pour détecter (avec une puissance de 0.80 et un seuil de signification de

0.05) des différences significatives entre les conditions expérimentales pour les variables (importantes pour nos hypothèses) où nous n'avons pas trouvé des différences significatives, notamment le nombre de réveils. Pour ce faire, nous nous sommes basés sur les données (moyenne = 20 et écart-type = 6) de Kay et collaborateurs (1969) et Moote et collaborateurs (1987; 1989) pour estimer le nombre de réveils. Le nombre de sujets nécessaires pour trouver une différence significative était $N = 6$. Le nombre de sujets évalués lors de cette étude est par ailleurs comparable aux études antérieures portant sur les effets de la morphine (Kay et coll., 1969; Moote et coll., 1989; 1987) ou de la douleur sur le sommeil (Lavigne et coll., 2000).

Lors de cette étude, nous avons évalué les effets de deux doses fixes de 0.1 mg kg^{-1} de morphine. Des doses plus importantes auraient pu entraîner des modifications dose-dépendantes sur le sommeil, comme les résultats de Moote et collaborateurs (1987; 1989) le laissent entendre. Toutefois, il est important de noter qu'il a été jugé dangereux d'administrer une dose plus importante à des sujets normaux qui ne ressentent aucune douleur. Pour le bien-être et la sécurité de nos sujets nous avons décidé en accord avec le comité d'éthique du CHUM, que la dose de morphine ne dépasserait pas 0.1 mg kg^{-1} . Le choix de cette dose a aussi été établi à partir des résultats de Price et collaborateurs (1985) qui ont montré que l'administration de 0.08 mg kg^{-1} chez des sujets normaux peut efficacement réduire la réponse sensorielle et affective aux stimulations nociceptives expérimentales. La dose et la méthode d'administration choisies pour notre étude étaient par ailleurs comparables à celles utilisées en situation clinique pour réduire la douleur modérée à sévère au début de la

période postopératoire (American Pain Society, 2003). En fait, il était important que nos résultats puissent refléter une certaine réalité clinique. Il est important de noter que tous les sujets de notre étude ont rapporté des effets indésirables le lendemain matin suivant l'expérimentation, ce qui sous-entend que la dose choisie était suffisante pour produire des effets physiologiques notables.

5.5 Études futures

Ensemble, les résultats de ces études offrent plusieurs avenues pour les études futures qui pourraient être effectuées en milieu clinique ou en laboratoire.

Premièrement, des études en milieu hospitalier avec des patients sont nécessaires pour évaluer la contribution d'autres facteurs endogènes et exogènes dans la relation sommeil-douleur. En effet, comme il a été mentionné dans l'introduction, des facteurs physiologiques (*e.g.* hormones, cytokines), psychologiques (*e.g.* anxiété, état de stress post-traumatique, dépression, médication) et/ou environnementaux, peuvent perturber le sommeil, influencer la douleur rapportée et moduler la relation sommeil-douleur.

L'étude que nous avons effectuée auprès de patients brûlés hospitalisés s'est intéressée spécifiquement à l'intensité de la douleur, la médication analgésique et sédatrice et à leurs relations avec le sommeil. Il est évident que d'autres facteurs méritent d'être étudiés afin d'évaluer leur impact et ainsi de mieux comprendre la relation qui se développe entre la qualité du sommeil et l'intensité de la douleur. Il est évident que les patients brûlés hospitalisés reçoivent des médicaments autres que les analgésiques et les sédatifs lors des traitements qui pourraient influencer le sommeil. Les antihistaminiques, par exemple, sont prescrits pour le traitement du prurit et leur

impact sur le sommeil des patients brûlés devrait être évalué lors de prochaines études.

Comme il a été suggéré plus tôt dans la discussion, il est aussi essentiel d'approfondir les connaissances quant à la contribution de la morphine dans la relation sommeil-douleur. Ainsi, des études en situation clinique et/ou en laboratoire sont nécessaires pour évaluer les effets d'une utilisation optimale de morphine qui réussit bel et bien à abaisser les niveaux de douleur, et de son influence sur la qualité du sommeil. De plus, il serait appréciable d'évaluer les bénéfices d'autres traitements pharmacologiques ou non pharmacologiques mentionnés ci-haut, surtout dans le milieu hospitalier où peu de traitements pour les PS sont offerts et où il demeure toujours, à ce jour, nécessaire de conscientiser le personnel traitant de l'importance d'un bon sommeil. Outre cela, d'autres études pourraient s'attaquer plus spécifiquement à l'aspect méthodologique de l'évaluation du sommeil et de valider plus en détail l'ACT au sein de populations hospitalières ou simplement chez des sujets où l'activité est restreinte.

En conclusion, les études effectuées durant le programme doctoral ici présenté apportent une contribution originale aux connaissances acquises dans les domaines du sommeil, de la douleur et de l'analgésie. La première étude confirmait les dires des patients hospitalisés pour des brûlures qui se plaignaient de perturbations au niveau de leur sommeil. De plus, il a été montré que ces PS, l'intensité de la douleur ressentie et la médication analgésique administrée étaient tous interreliés et formaient un cercle vicieux souvent observé chez les souffrants chroniques. La deuxième étude montrait

plus spécifiquement les effets d'une dose clinique de morphine sur le sommeil des sujets sains. Il a été rapporté que ceux-ci incluaient des perturbations au niveau du SLP, et du SP, tandis que les autres paramètres de sommeil demeuraient relativement inchangés. Plusieurs pistes ont été suggérées pour les études futures dont l'idée de déterminer les effets d'une utilisation optimale des analgésiques par opioïdes sur le sommeil, et ainsi permettre de développer de meilleurs traitements médicamenteux pour traiter les PS et pour réduire la douleur des patients hospitalisés.

6. RÉFÉRENCES

1. Abercrombie E.D. Microinjected Morphine Suppresses the Activity of Locus Coeruleus Noradrenergic Neurons in Freely Moving Cats, *Neurosci Lett*, 86 (1988) 334-338.
2. Affleck G., Urrows S., Tennen H., Higgins P., Abeles M. Sequential Daily Relations of Sleep, Pain Intensity, and Attention to Pain among Women with Fibromyalgia, *Pain*, 68 (1996) 363-368.
3. Albus K. et Herz A. Inhibition Of Behavioural and EEG Activation Induced by Morphine Acting on Lower Brain-Stem Structures, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 33 (1972) 579-590.
4. American Pain Society, Principles of Analgesic Use in the Treatment of Acute Pain and Cancer Pain. 5th Ed, Glenview IL, 2003
5. American Society of Anesthesiologists, Practice Guidelines for Chronic Pain Management. A Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Pain Management, Chronic Pain Section. *Anesthesiology*, 86 (1987) 995-1004.
6. Ancoli-Israel S., Clopton P., Klauber M.R., Fell R., Mason W. Use of Wrist Actigraphy for Monitoring Sleep/Wake in Demented Nursing-Home Patients, *Sleep*, 20 (1997) 24-27.
7. Ancoli-Israel S., Cole R., Alessi C., Chambers M., Moorcroft W., Pollack C. The Role of Actigraphy in the Study of Sleep and Circadian Rhythms, *Sleep*, 26 (2003) 342-392.
8. Andrews H.L. Brain Potentials and Morphine Addiction, *Psychosom Med*, 3

(1941) 399-409.

9. Arankowsky-Sandoval G., Gold P. Morphine-Induced Deficits in Sleep Patterns: Attenuation by Glucose, *Neurobiol Learn Mem*, 64 (1995) 133-138.
10. Ashburn M et Staats P. Management of Chronic Pain. *Lancet*, 353 (1999) 1865-9.
11. Atchison N.E., Osgood P.F., Carr D.B. et Szylfelbein S.K.: Pain during burn dressing change in children: relationship to burn area, depth and analgesic regimens. *Pain*, 47 (1991) 41-45.
12. Atkinson J.H., Ancoli-Israel S., Slater M.A., Garfin S.R., Gillin J.C. Subjective Sleep Disturbance in Chronic Back Pain, *Clin J Pain*, 4 (1988) 225-232.
13. Aurell J. et Elmqvist D. Sleep in the Surgical Intensive Care Unit: Continuous Polygraphic Recording of Sleep in Nine Patients Receiving Postoperative Care, *BMJ*, 290 (1985) 1029-1032.
14. Azad N., Byszewski A., Sarazin F., McLean W., Koziarz P. Hospitalized patients' preference in the treatment of insomnia: pharmacological versus non-pharmacological. *Can J Clin Pharmacol*, 10 (2003) 89-92.
15. Baekeland F., Koulack D., Lasky R. Effects of a Stressful Pre-Sleep Experience on Electroencephalograph-Recorded Sleep. *Psychophysiology*, 4 (1968) 436-43.
16. Baghdoyan H.A. Cholinergic Mechanisms Regulating REM Sleep. *Sleep Science: Integrating Basic Research and Clinical Practice*. Dans: Schwartz WJ

and Asel Karger (Eds.), *Monographs in Clinical Neuroscience*, Vol 15. 1997, pp. 88-116.

17. Baghdoyan H.A., Spotts J.L., Snyder S.G. Simultaneous Pontine and Basal Forebrain Microinjections of Carbachol Suppress REM Sleep, *J Neurosci*, 13 (1993) 229-242.
18. Baharav A., Kotaganal S., Gibbons V., Rubin B., Pratt G., Karin J., Akserbrad S. Fluctuation in Autonomic Nervous Activity During Sleep Displayed by Power Spectrum Analysis of Heart Rate Variability. *Neurology*, 45 (1995) 1183-87.
19. Baker F., Maloney S., Driver H.. A Comparison of Subjective Estimates of Sleep with Objective Polysomnographic Data in Healthy Men and Women. *J Psychosom Res*, 47 (1999) 335-41.
20. Balogh D., Kittinger E., Benzer A., Hackl J. Noise in the ICU. *Intensive Care Med*, 19 (1993) 343-346.
21. Basbaum A et Fields. Endogenous Pain Control Systems: Brainstem Spinal Pathways and Endorphin Circuitry. *Ann Rev Neurosci* 7 (1984) 309-338.
22. Bausbaum A et Jessell T. The Perception of Pain. Dans: Kandel E, Schwartz J et Jessel T (Eds), *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, New-York, 2000, pp. 472-491.
23. Bailey P, Egan T, Stanley T. Intravenous opioid anesthetics, Dans: Miller R (Ed) *Anesthesia*, 5th ed. Churchill Livingstone. 2000; pp. 273-376.
24. Beaulieu P. Approches pharmacologiques de la douleur et du sommeil. *Doul*

et Analg, 2 (2003) 125-131.

25. Bernard J et Besson J. The Spino(trigemino) Pontoamygdaloid Pathway: Electrophysiological Evidence for an Involvement in Pain Processes. J Neurophysiol. 63 (1990) 473-90
26. Bester H, Menendez L, Besson J, Bernard J. Spino (trigemino) Parabrachiohypothalamic Pathway: Electrophysiological Evidence for an Involvement in Pain Processes. J Neurophysiol. 73 (1995) 568-85.
27. Belleville G. et Morin C.M. Approches cognitivo-comportementales dans la gestion de l'insomnie secondaire à la douleur chronique. Douleur et Analg, 2 (2003) 111-116.
28. Bentley A, Newton S, Zio C. Sensitivity of Sleep Stages to Painful Thermal Stimuli. J Sleep Res, 12 (2003) 143-7.
29. Blood M., Sack R., Percy D., Pen J. A Comparison of Sleep Detection by Wrist Actigraphy, Behavioral Response, and Polysomnography, Sleep, 20 (1997) 388-395.
30. Boeve S., Aaron L., Martin-Herz S., Peterson A., Cain V., Heimbach D., Patterson D.R: Sleep Disturbances after Burn Injury. J Burn Care Rehabil, 23 (2002) 32-38.
31. Bonica J. Important Clinical Aspects of Acute and Chronic Pain. Dans: Beers, R, Bassett E. Mechanisms of Pain and Analgesic Compounds. Raven Press, New York, 1979, 15-29.
32. Born J, Fehm HL. Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Activity During Human

- Sleep: A Coordinating Role for the Limbic Hippocampal System. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 106 (1998) 153-63.
33. Boselli M., Parrino L., Smerieri A., Thompson J. Effect of Age on EEG Arousals in Normal Sleep. *Sleep*, 21 (1998) 351-7.
 34. Bove A, Culebras A, Moore JT, Westlake RE. Relationship Between Sleep Spindles and Hypersomnia. *Sleep*, 5 (1994) 449-55.
 35. Bromm B. Consciousness, Pain, and Cortical Activity. Dans: D.J.Bromm B. (Ed.), *Pain and the Brain: From Nociception to Cognition*. Raven Press, New York, 1995, pp. 35-59.
 36. Bonica J.J. *Pain*, New York, Raven, 1980, p.391.
 37. Broughton R. et Baron R. Sleep Patterns in the Intensive Care Unit and on the Ward after Acute Myocardial Infarction, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 45 (1976) 348.
 38. Brousseau M., Mayer P. et Lavigne G. Physiologie et manipulations expérimentales des interrelations entre la douleur et le sommeil. *Doul et Analg*, 2 (2003) 79-87.
 39. Carli G., Montesano A., Rapezzi S., Paluffi G. Differential Effects of Persistent Nociception Stimulation on Sleep Stages, *Behav Brain Res*, 26 (1987) 89-98.
 40. Carr DB, Goudas LC. Acute pain. *Lancet* 353 (1999) 2051-8.
 41. Carroll, K., Atkins P., Herold G., Mlcek C., Shively M., Clopton P., Glaser D.

Pain assessment and management in critically ill postoperative and trauma patients: A multisite study. *Am J Crit Care*, 8 (1999) 105-117.

42. Carskadon M. et Dement W. Normal Human Sleep: An overview. Dans: Kryger M., Roth T., et Dement W.C. (Eds.), *Principles and Practice of Sleep Medicine*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2000, pp. 15-25.
43. Cesselin F., Laporte A., Miquel M., Bourgouin S, Hamon M. Serotonergic Mechanisms of Pain Control. Dans: Gebhart G., Hammond D., Jensen T (Eds). *Proceedings of the 7th World Congress on Pain, Progress in Pain Research and Management*, Vol 2 IASP Press, Seattle 1994, pp.669-95.
44. Chauvin M. et Beaulieu P. Pharmacologie des opioïdes, Dans : Beaulieu P. et coll., (eds) *Pharmacologie de la douleur*. Sous presse (2005).
45. Choinière M. La douleur des brûlés. Dans: Brasseur L., Chauvin M., and Guilbaud G. et collaboration de Guesnon P. (Eds.), *Douleurs, bases fondamentales, pharmacologie, douleur aiguës, douleur chronique, thérapeutiques*. Maloine, Paris, 1997, pp. 315-322.
46. Choinière M. Burn pain: A unique challenge. *Pain – Clinical Updates: International Association for the Study of Pain*, IX, (2001) 1-4.
47. Choinière M., Melzack R., Rondeau J., Girard N. et Paquin M.J.: The pain of burns: characteristics and correlates. *J Trauma*, 29 (1989) 1531-1539.
48. Closs S.J. Patient's Night-time Pain, Analgesic Provision and Sleep after Surgery, *Int J Nurs Stud*, 29 (1992) 381-392.
49. Cohen M., Menefee L., Doghramji K., Anderson W., Frank E. Sleep in

Chronic Pain: Problems and Treatments, *Int Rev Psychiatry*, 12 (2000) 115-126.

50. Colasanti B. et Khazan N. Antagonism of the Acute Electroencephalographic and Behavioral Effects of Morphine in the Rat by Depletion of Brain Biogenic Amines, *Neuropharmacology*, 12 (1973) 463-469.
51. Cole R., Kripke D., Gruen W., Mullaney D., Gillin J. Automatic Sleep/Wake Identification from Wrist Activity, *Sleep*, 15 (1992) 461-469.
52. Cooperman N., Mullin F., Kleitman N. Studies on the Physiology of Sleep: XI Further Observations on the Effects of Prolonged Sleeplessness, *Am J Physiol*, 107 (1934) 589-593.
53. Coutinho S., Urban M., Gebhart G. Role of glutamate receptors and nitric oxide in the rostral ventromedial medulla in visceral hyperalgesia. *Pain*, 78 (1998) 59-69
54. Corpas I. et De Andrés I. Morphine Effects in Brainstem-Transected Cats: I. EEG and 'Sleep-Wakefulness' in the Isolated Forebrain, *Behav Brain Res*, 44 (1991) 11-19.
55. Cronin A., Keifer J., Baghdoyan H., Lydic R. Opioid Inhibition of Rapid Eye Movement Sleep by a Specific Mu Receptor Agonist, *Br J Anaesth*, 74 (1995) 188-192.
56. Cronin A., Keifer J., Davies M., King T., Bixler E. Postoperative Sleep Disturbances: Influence of Opioids and Pain in Humans, *Sleep*, 24 (2001) 39-44.

57. De Andrés I. et Caballero A. Chronic Morphine Administration in Cats: Effects on Sleep and EEG, *Pharmacol Biochem Behav*, 32 (1989) 519-526.
58. De Andrés I. et Corpas I. Morphine Effects in Brainstem-Transected Cats: II. Behavior and Sleep of the Decerebrate Cat, *Behav Brain Res*, 44 (1991) 21-26.
59. De Andrés I., Villablanca J., Burgess J.W. Reassessing Morphine Effects in Cats: II. Protracted Effects on Sleep-Wakefulness and the EEG, *Pharmacol Biochem Behav*, 21 (1984) 923-928.
60. Dittner AJ., Wessely SC., Brown RG. The Assessment of Fatigue A Practical Guide for Clinicians and Researcher, *J Psychosom Res*, 56 (2004) 157-170.
61. Dlin B., Rosen H., Dickstein K., Lyons J., Fischer H. The Problem of Sleep and Rest in the Intensive Care Unit, *Psychosomatics*, 12 (1971) 155-163.
62. Drewes A. et Arendt-Nielsen L. Pain and Sleep in Medical Diseases: Interactions and Treatment Possibilities. A Review, *Sleep Res Online*, 4 (2001) 67-76.
63. Drewes A., Nielsen K., Arendt-Nielsen L., Birket-Smith L., Hansen L. Pain and Sleep. The Effects of Cutaneous and Deep Pain on the Electroencephalogram During Sleep- An Experimental Study, *Sleep*, 20 (1997) 632-640.
64. Echols S. et Jewett R. Effects of Morphine on Sleep in the Cat, *Psychopharmacologia*, 24 (1972) 435-448.
65. Espana R, Scammell T. Sleep Neurobiology for the Clinician. *Sleep*, 15 (2004) 811-20.

66. Fadda P, Tortorella A, Fratta W. Sleep Deprivation Decreases Mu and Delta Opioid Receptor Binding in the Rat Limbic System. *Neurosci Lett*, 129 (1991) 315-7.
67. Farooqui SM, Brock JW, Zhou J. Changes in Monoamines and their Metabolite Concentrations in REM Sleep-Deprived Rat Forebrain Nuclei. *Pharmacol Biochem Behav*, 54 (1996) 385-91.
68. Fernandez E. Anxiety, Depression and Anger in Pain. Dallas, Advances Psychological Resources, 2002.
69. Fields H., Bry J., Hentall I. The activity of neurons in the rostral medulla of the rat during withdrawal from noxious heat. *J Neurosci* 3 (1983) 2545-52.
70. Fields H. et Heinricher M. Anatomy and Physiology of a Nociceptive Modulatory System. *Phil Trans R Soc Lond* 308 (1985) 361-374.
71. Fields H. Pain. New York, McGraw-Hill Book Company, 1987.
72. Fields H. State-Dependent Opioid Control of Pain. *Nature Reviews Neuroscience* 5 (2004) 565-75.
73. Foo H. et Mason P. Brainstem Modulation of Pain during Sleep and Waking, *Sleep Medicine Reviews*, 7 (2003) 145-54.
74. Gabor J., Cooper A., Crombach S., Lee B., Kadikar N., Bettger H., Hanly P. Contribution of the Intensive Care Unit Environment to Sleep Disruption in Mechanically Ventilated Patients and Healthy Subjects. *Am J Respir Crit Care Med*, 167 (2003) 708-715.

75. Garzon M., Tejero S., Beneitez A., De Andrés I. Opiate Microinjections in the Locus Coeruleus Area of the Cat Enhance Slow Wave Sleep, *Neuropeptides*, 29 (1995) 229-239.
76. Giesler G Jr, Katter J, Dado R. Direct Spinal Pathways to the Limbic System for Nociceptive Information. *Trends Neurosci.* 17 (1994) 244-50
77. Gilpin D, Barrow R, Rutan R, Broemeling L, Herndon D. Recombinant Human Growth Hormone Accelerates Wound Healing in Children with Large Cutaneous Burns. *Ann Surg*, 220 (1994)19-24.
78. Gureje O, Von Korff M, Simon GE, Gater R. Persistent Pain and Well-Being: a World Health Organization Study in Primary Care. *JAMA.* 280, 2 (1998) 147-51. Erratum dans *JAMA* 280, 13 (1998)1142.
79. Hauri PJ, Wisbey J. Wrist Actigraphy in Insomnia, *Sleep*, 15(1992) 293-301.
80. Harman K, Pivik RT, D'Eon JL, Wilson KG, Swenson JR, Matsunaga L. Sleep in Depressed and Nondepressed Participants with Chronic Low Back Pain: Electroencephalographic and Behaviour Findings. *Sleep*, 25(2002) 775-83.
81. Haythornthwaite J., Hegel M., Kerns R. Development of a Sleep Diary for Chronic Pain Patients, *J Pain Symptom Manage*, 6 (1991) 65-72.
82. Hicks R., Coleman D., Ferrante F., Sahatjian M., Hawkins J. Pain Thresholds in rats during recovery from REM sleep deprivation, *Percept Mot Skills*, 48 (1979) 690.
83. Himmelsbach C. Clinical Studies of Drug Recovery- Physical Dependence,

Withdrawal and Recovery, Arch Intern Med, 69 (1942) 766-772.

84. Hobson J. et Steriade M. Neuronal Basis of Behavioral State Control. Dans: Bloo F.F. (Ed.), Handbook of Physiology. The Nervous System: Intrinsic Regulatory Systems of the Brain. American Physiological Society, Bethesda, 1986, pp. 701-823.
85. Howe RC, Phillips JL, Hegge FW. Acute Heroin Abstinence in Man: IV. Sleep-Waking State Contingencies. Drug Alcohol Depend. 7 (1981) 163-76.
86. IASP. Classification of chronic pain. Descriptions of Chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Pain, 1986, Suppl 3; S1-S225
87. Iwamoto E., Cholinergic Agonist as Analgesics. Dans: Sawynok J., Cowan A. (Eds). Novel Aspects of Pain Management: Opioids and Beyond, Wiley-Liss, New York, 1999, pp. 265-86.
88. Jasper H.(Committee Chairman), The Ten Twenty Electrode System of the International Federation., Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 10 (1958) 371-375.
89. Jean-Louis G., Von Gizycki H., Zizi F., Fookson J., Speilman A., Nunes J., Fullilove R., Taub H. Determination of Sleep and Wakefulness with the Actigraph Data Analysis Software (ADAS). Sleep, 19 (1996) 739-743.
90. Jean-Louis G., Kripke DF., Mason WJ., Elliott JA., Youngstedt S.D. Sleep Estimation from Wrist Movement Quantified by Different Actigraphic Modalities. J Neurosci Methods, 105 (2001) 185-91
91. Johns J., Large A., Masterton P., Dudley A. Sleep and Delirium after Open

Heart Surgery, Br J Surg, 61 (1974) 377-381.

92. Johnston J. Econometric Methods 3rd ed, NY: McGraw-Hill Inc; 1984. p. 291
93. Jones J., Hoggart B., Withey J., Donaghue K, Ellis B. What the Patients Say: A Study of Reactions to an Intensive Care Unit, Intensive Care Med, 5 (1979) 89-92.
94. Julius D, Basbaum A. Molecular Mechanisms of Nociception. Nature. 413 (2001) 203-10.
95. Kavey N. et Altshuler K. Sleep in Herniorrhaphy Patients, Am J Surg, 138 (1979) 139.
96. Kay D. Human Sleep and EEG Through a Cycle of Methadone Dependence, Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 38 (1975a) 35-43.
97. Kay D. Human Sleep During Chronic Morphine Intoxication, Psychopharmacologia, 44 (1975b) 117-124.
98. Kay D., Eisenstein R., Jasinski D. Morphine Effects on Human REM State, Waking State and NREM Sleep, Psychopharmacologia, 14 (1969) 404-416.
99. Kay D., Pickworth W., Neidert G. Morphine-Like Insomnia from Heroin in Nondependent Human Addicts, Br J Clin Pharmacol, 11 (1981) 159-169.
100. Keifer J., Baghdoyan H., Lydic R. Sleep Disruption and Increased Apneas after Pontine Microinjection of Morphine, Anesthesiology, 77 (1992) 973-982.
101. Khazan N. The Implication and the Significance of EEG and Sleep-Wake

- Activity of Experimental Drug Dependence on Morphine. Dans: N.A.Ehrenpreis S. (Ed.), *Methods in Narcotic Research*. Dekker, New York, 1975, pp. 173-214.
102. Khazan N., Weeks J., Schroeder L. Electroencephalographic, Electromyographic and Behavioral Correlates During a Cycle of Self-Maintained Morphine Addiction in the Rat, *J Pharmacol Exp Ther*, 155 (1967) 521-531.
 103. King C., Masserano J., Codd E., Byrne W. Effects of Beta-Endorphin and Morphine on the Sleep-Wakefulness Behavior of Cats, *Sleep*, 4 (1981) 259-262.
 104. Knill R., Moote C., Skinner M., Rose E. Anesthesia with Abdominal Sugery Leads to Intense REM Sleep During the First Postoperative Week, *Anesthesiology*, 73 (1990) 52-61.
 105. Kripke D., Mullaney D., Messin S., Wyborney V. Wrist Actigraphic Measures of Sleep and Rhythms, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 44 (1978) 674-676.
 106. Krueger J., Fang J. Cytokines and Sleep Regulation. Dans: Lydic R., Baghdoyan H. *Handbook of Behavioral State Control: Cellular and Molecular Mechanisms*. Boca Raton, FL; CRC Press, 1999: 609-622.
 107. Kshatri AM, Baghdoyan HA, Lydic R. Cholinomimetics, but not Morphine, Increase Antinociceptive Behavior from Pontine Reticular Regions Regulating Rapid-Eye-Movement Sleep. *Sleep*, 21 (1998) 677-85.
 108. Kuhs H, Farber D, Tolle R. Serum Prolactin, Growth Hormone, Total

Corticoids, Thyroid Hormones and Thyrotropine During Serial Therapeutic Sleep Deprivation. *Biol Psychiatry*. 39 (1996) 857-64.

109. Kundermann B., Krieg JC., Schreiber W., Lautenbacher S. The Effects of Sleep Deprivation on Pain, *Pain Res Manage*, 9 (2004) 25-32.
110. Kushida C., Chang A., Gadkary C., Guilleminault C., Carrillo O., Dement W. Comparison of actigraphic, polysomnographic, and subjective assessment of sleep parameters in sleep-disordered patients. *Sleep Med*, 2 (2001) 389-96.
111. Lamberg L. Chronic Pain Linked with Poor Sleep; Exploration of Causes and Treatment. *JAMA*, 281 (1999) 691-692.
112. Lasagna L., Von Felsinger J., Beneitez A. Drug Induced Mood Changes in Man, I. Observations of Healthy Subjects, Chronically Ill Patients and "Postaddicts", *JAMA*, 157 (1955) 1006-1020.
113. Lavie P, Epstein R, Tzischinsky O, Gilad D, Nahir M, Lorber M, Scharf Y. Actigraphic Measurements of Sleep in Rheumatoid Arthritis: Comparison of Patients with Low Back Pain and Healthy Controls. *J Rheumatol*, 19 (1992) 362-5.
114. Lavigne G., Zucconi M., Castronovo C., Manzini C. Sleep Arousal Response to Experimental Thermal Stimulation during Sleep in Human Subjects Free of Pain and Sleep Problems, *Pain*, 84 (2000) 283-290.
115. Lavigne G., Zucconi M., Castronovo V., Manzini C., Veglia F., Smirne S., Ferini-Strambi L. Heart rate changes during sleep in response to experimental thermal (nociceptive) stimulations in healthy subjects. *Clin Neurophysiol*. 112 (2001) 532-5.

116. Lavigne G., Brousseau M., Kato T., Mayer P. Manzini C., Guitard F., Montplaisir J. Experimental Pain Perception Remains Equally Active over all Sleep Stages. *Pain* 110 (2004) 646-55.
117. Lawrence J., Fauerbach J., Eudell E., Ware L., Munster A. Sleep Disturbances after Burn Injury: A Frequent Yet Understudied Complication. *J Burn Care Rehabil*, 19 (1998) 480-486.
118. Lentz M., Landis C., Rothermel J., Shaver J. Effect of Selective Slow Wave Sleep Disruption on Musculoskeletal Pain and Fatigue in Middle Aged Women, *J Rheumatol*, 26 (1999) 1586-1592.
119. Leonard T. et Lydic R. Pontine Nitric Oxide Modulates Acetylcholine Release, Rapid Eye Movement Sleep Generation, and Respiratory Rate, *J Neurosci*, 17 (1997) 774-785.
120. Leung C. et Mason P. Physiological properties of raphe magnus neurons during sleep and waking. *J Neurophysiol* 81 (1999) 584-95.
121. Lewis SA. Subjective Estimates of Sleep and EEG evaluation, *Br J Psychol*, 60 (1969) 203-208.
122. Libert J., Bach V., Johnson L., Ehrnhart J., Wittersheim G., Keller D. Relative and Combined Effects of Heat and Noise Exposure on Sleep in Humans, *Sleep*, 14 (1991) 24-31.
123. Littell RC., Milliken GA., Stroup WW., Wolfinger RD., SAS System for Mixed Models, Cary, NC: SAS Institute Inc; 1996. p.493.

124. Lockley SW, Skene DJ, Arendt J. Comparison Between Subjective and Actigraphic Measurement of Sleep and Sleep Rhythms. *J Sleep Res.* 8 (1999) 175-83.
125. Loeser J. Perspectives on Pain. Dans: Padgham C., Hedges A., Turner P. (Éds) *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. Baltimore, University Park Press, 1980. p.313-316.
126. Loeser J. Pain and Suffering. *Clin J Pain.* 16 (2000) S2-6.
127. Loomis A.L., Harvey E.N. and Hobart G.A., Electrical potentials of the human brain, *Journal of Experimental Psychology*, 19 (1936) 249-279.
128. Lydic R., Keifer J., Baghdoyan H., Becker B. Microdialysis of the Pontine Reticular Formation Reveals Inhibition of Acetylcholine Release By Morphine, *Anesthesiology*, 79 (1993) 1003-1012.
129. Magnes J., Moruzzi G., Pompeiano O. Synchronization of the EEG Produced by Low Frequency Electrical Stimulation of the Region of the Solitary Tract, *Archives Italienne de Biologie*, 99 (1961) 33-61.
130. Mathur R. et Douglas N. Frequency of EEG Arousals from Nocturnal Sleep in Normal Subjects. *Sleep*, 18 (1995) 330-3.
131. McCracken L. et Iverson G. Disrupted Sleep Patterns and Daily Functioning in Patients with Chronic Pain, *Pain Res Manag*, 7 (2002) 75-9.
132. McDowell J., Mion L., Lydon T., Inouye S. A Nonpharmacologic Sleep Protocol for Hospitalized Older Patients. *J Am Geriatr Soc*, 46 (1998) 700-5.

133. MacFarlane J. Behavioural and Pharmacological Approaches for the Treatment of Insomnia in the Elderly. Conférence "Sleep-Wake Problems in the Elderly. Université de Toronto, Mars 2002.
134. MacGorman L, Rizza R, Gerich J. Physiological Concentrations of Growth Hormone Exert Insulin-Like and Insulin Antagonistic Effects on Both Hepatic and Extrahepatic Tissues in Man. *J Clin Endocrinol Metab*, 53 (1981) 556-9.
135. Marchand S. Le phénomène de la douleur. Chenelière/McGraw-Hill, Montréal. 1998.
136. Martínez-Lavín M., Hermosillo A., Rosas M., Soto M-E. Circadian Studies of Autonomic Nervous Balance in Patients with Fibromyalgia: A Heart Variability Analysis. *Arthritis Rheum*, 41 (1998) 1966-71.
137. McGinty DJ, Harper RM. Dorsal Raphe Neurons: Depression of Firing During Sleep in Cats. *Brain Res*, 101 (1976) 569-75.
138. Means M., Edinger J., Glenn D., Fins A. Accuracy of Sleep Perceptions Among Insomnia Sufferers and Normal Sleepers. *Sleep Med*, 4 (2003) 285-96.
139. Mendelson W. Hypnotics: Basic Mechanisms and Pharmacology. Dans: Kryger M, Roth T, Dement WC, editors. *Principals and Practice of Sleep Medicine*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000. p. 407-13
140. Menefee L, Cohen M, Anderson W, Doghramji K, Frank E, Lee H. Sleep Disturbance and Nonmalignant Chronic Pain: A Comprehensive Review of the Literature. *Pain Med*, 1 (2000) 156-72
141. Meyer W., Marvin J., Patterson D. Management of Pain and Other

Discomforts in Burned Patients. Dans: Herdon D.N. (Ed.), Total Burn Care. W.B. Saunders, London, 2002, pp. 747-765.

142. Mignot E, Taheri S, Nishino S. Sleeping with the hypothalamus: emerging therapeutic targets for sleep disorders. *Nat Neurosci. Suppl* (2002) 1071-5.
143. Miller W., Gardner N., Mlott S. Psychological Support in the Treatment of Severely Burned Patients, *J Trauma*, 16 (1976) 722-725.
144. Moldofsky H. Sleep and Pain, *Sleep Med Rev*, 5 (2001) 387-398.
145. Moldofsky H. et Scarisbrick P. Induction of Neurasthenic Musculoskeletal Pain Syndrome by Selective Sleep Stage Deprivation, *Psychosom Med*, 38 (1976) 35-44.
146. Montagne-Clavel J. et Oliveras J. Are ventromedial medulla neuronal properties modified by chronic peripheral inflammation? A single-unit study in the awake, freely moving polyarthritic rat. *Brain Res*, 657 (1994) 92-104
147. Moote C., Knill R., Skinner M., Rose E. Morphine Disrupts Nocturnal Sleep in a Dose-Dependent Fashion, *Anesth Analg*, 69 suppl (1989) 200.
148. Moote C., Knill R., Skinner M., Rose E., Lok P. Morphine Produces a Profound Disruption of Nocturnal Sleep in Humans, *Can J Anaesth*, 34 (1987) s100-s101.
149. Morin C., Gibson D., Wade J. Self-Reported Sleep and Mood Disturbances in Chronic Pain Patients, *Clin J Pain*, 14 (1998) 311-314.
150. Nicassio P., Moxham E., Schuman C., et Gervirtz R. The Contribution of

Pain, Reported Sleep Quality, and Depressive Symptoms to Fatigue in Fibromyalgia. *Pain*, 100 (2002) 271-279.

151. Nosjean A. Increase in Paradoxical Sleep after Destruction of Serotonergic Innervation in the Nucleus Tractus Solitarius of the Rat, *Neuroscience*, 23 (1987) 469-481.
152. Novack G., Winters W., Nakamura J. EEG and Behavioral Effects of Morphine in Dogs, *Proceedings of the Western Pharmacology Society*, 19 (1976) 239-242.
153. Older S., Batafarano D., Danning C., Ward J., Grady E., Derman S., Russell I. The Effects of Delta Wave Sleep Interruption on Pain Thresholds and Fibromyalgia-Like Symptoms in Healthy Subjects; Correlations with Insulin-Like Growth Factor I, *J Rheumatol*, 25 (1998) 1180-1186.
154. Onen SH., Alloui A., Eschalier A., Dubray C. Vocalization Thresholds Related to Noxious Paw Pressure are Decreased by Paradoxical Sleep Deprivation and Increased After Sleep Recovery in Rat, *Neurosci Lett*, 291 (2000) 25-28.
155. Onen SH., Alloui A., Gross A., Eschalier A., Dubray C. The Effect of Total Sleep Deprivation, Selective Sleep Interruption and Sleep Recovery on Pain Tolerance Thresholds in Healthy Subjects, *J Sleep Res*, 10 (2001a) 35-42.
156. Onen SH., Alloui A., Jourdan D., Eschalier A., Dubray C. Effects of Rapid Eye Movement (REM) Sleep Deprivation on Pain Sensitivity in the Rat, *Brain Res*, 900 (2001b) 261-267.
157. Orr W. et Stahl M. Sleep Disturbances After Open Heart Surgery, *Am J*

Cardiol, 39 (1977) 196-201.

158. Pace-Schott EF, Hobson JA. The Neurobiology of Sleep: Genetics, Cellular Physiology and Subcortical Networks. *Nat Rev Neurosci.* 8 (2002) 591-605.
159. Perry S. et Heidrich G.: Management of pain during debridement: A survey. *Pain*, 13 (1982) 267-280.
160. Pasero C. et McCaffery M. Opioid Analgesics. Dans: McCaffery et Pasero (Eds). *Pain: Clinical Manual*, 2^{ème} Ed. Mosby Publishing, 1999, pp.161-272.
161. Patterson DR, Everett JJ, Bombardier CH, Questad KA, Lee VK, Marvin JA. Psychological Effects of Severe Burn Injuries. *Psychol Bull.* 113 (1993) 362-78.
162. Phillips G. et Cousins M. Neurological Mechanisms of Pain and the Relationship of Pain, Anxiety, and Sleep. Dans: Cousins MJ and Phillips GD (Eds.), *Acute Pain Management*. Churchill Livingstone, New York, 1986, pp. 21-48.
163. Pickworth W., Neidert G., Kay D. Morphine Like Arousal by Méthadone During Sleep, *Clin Pharmacol Ther*, 30 (1981) 796-804.
164. Pickworth W., Neidert G., Kay D. Cyclazocine-Induced Sleep Disruptions in Nondependent Addicts, *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 10 (1986) 77-85.
165. Pilowsky I., Crettenden I., Townley M. Sleep Disturbances in Pain Clinic Patients, *Pain*, 23 (1985) 27-33.
166. Pivik R., McCarley R., Hobson J. Eye Movement-Associated Discharge in

- Brainstem Neurons During Desynchronized Sleep. *Brain Res*, 121 (1977) 59–76.
167. Pollack C., Tryon W., Nagaraja H., Dzwonczyk R. How Accurately Does Wrist Actigraphy Identify the States of Sleep and Wakefulness? *Sleep*, 24 (2001) 957-965.
168. Price D., Von der Gruen A., Miller J., Rafii A., Price C. A Psychophysical Analysis of Morphine Analgesia. *Pain*, 22 (1985) 261–9.
169. Price D.D., *Psychological Mechanisms of Pain and Analgesia*, IASP Press, Seattle, 1999.
170. Puizillout J. Noyau du Faisceau Solitaire, Sérotonine et Régulation de la Vigilance, *Revue d'Electroencephalographie et de Neurophysiologie Clinique*, 16 (1986) 106.
171. Puntillo K., Weiss S., Pain: its Mediators and Associated Morbidity in Critically Ill Cardiovascular Surgical Patients. *Nurs Res*, 43 (1994) 31-36.
172. Rang H, Dale M, Ritter J, Moore P. Analgesic Drugs, Dans: Rang H, Dale M, Ritter J, Moore P (Eds). *Pharmacology*. Churchill Livingstone: Edinburgh. 2003; pp562-584.
173. Raymond I., Nielsen T., Lavigne G., Manzini C., Choinière M. Quality of Sleep and its Daily Relationship to Pain Intensity in Hospitalized Adult Burn Patients, *Pain*, 92 (2001) 381-388.
174. Raymond I., Choinière M., Lavigne G., Nielsen T. Incorporation of Pain in Dreams of Hospitalized Burn Victims. *Sleep*, 7, (2002) 765-770.

175. Rechtschaffen A. et Kales A. A Manual of Standardized Terminology: Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. NIH publication No. 204. 1968. Washington DC, Public Health Service. Ref Type: Report.
176. Rechtschaffen A. et Siegel J. Sleep and Dreaming. Dans: Kandel E, Schwartz J, Jessel T (Eds). Principles of Neural Sciences, 4th ed. McGraw-Hill, New York, 2000, pp.936-947.
177. Redeker N., Mason D., Wykpişz E., Glica B. Sleep Patterns in Women After Coronary Artery Bypass Surgery, Appl Nurs Res, 9 (1996) 115-122.
178. Redeker N.: Sleep in Acute Care Settings: An Integrative Review. J Nurs Scholarsh, 32 (2000) 31-38.
179. Reinoso-Barbero F. et De Andrés I. Effects of Opioid Microinjections in the Nucleus of The Solitary Tract Of The Sleep-Wakefulness Cycle States in Cats, Anesthesiology, 82 (1995) 144-152.
180. Reynolds C., Hoch C., Buysse D., Monk T., Houck P., Kupfer D. REM Sleep in Successful, Usual, and Pathological Again: The Pittsburgh Experience 1980-1993. J Sleep Res 2 (1993) 203-10.
181. Robert R., Meyer W., Villarreal C., Blakeney P., Desai M., Herndon D. An Approach to the Timely Treatment of Acute Stress Disorder, J Burn Care Rehabil, 20 (1999) 250-258.
182. Rose M., Sanford A., Thomas C., Opp M. Factors Altering the Sleep of Burned Children, Sleep, 24 (2001) 45-51.

183. Rosenberg-Adamsen S., Kehlet H., Dodds C., Rosenberg J. Postoperative Sleep Disturbances: Mechanisms and Clinical Implications, *Br J Anaesth*, 76 (1996) 552-559.
184. Rosenberg J., Wilschiodtz G., Pedersen M., Von Jessen F., Kehlet H. Late Postoperative Nocturnal Episodic Hypoxaemia and Associated Sleep Pattern, *Br J Anaesth*, 72 (1994) 145-150.
185. Ross J. Neurological Findings After Prolonged Sleep Deprivation, *Arch Neurol*, 12 (1965) 399-403.
186. Sadeh P., Alster J., Urbach D., Lavie P. Actigraphically Based Automatic Bedtime Sleep-Wake Scoring: Validity and Clinical Application. *J Ambul Monit*, 2 (1989) 209-216.
187. Sanders, S. Integrating Practice Guidelines for Chronic Pain: From the Tower of Babel to the Rosetta Stone. *American Pain Society Bulletin*, 10 (2000).
188. Sandrini G., Milanov I., Rossi B., Murri L., Alfonsi E., Moglia A., Nappi G. Effects of Sleep on Spinal Nociceptive Reflexes in Humans, *Sleep*, 24 (2001) 13-17.
189. Sowards T.V., Sowards M.A. Representations of motivational drives in mesial cortex, medial thalamus, hypothalamus and midbrain. *Brain Res Bull* 61 (2003) 25-49.
190. Sherman, S, Demling R, Lalonde C. Growth Hormone Enhances Re-epithelialization of Human Split Thickness Skin Graft Donor Sites. *Surg Forum*, 40 (1989) 37-39.

191. Shilo L., Dagan Y., Smorjik Y., Weinberg U., Dolev S., Komptel B., Balaum H., Shenkman L. Patients in the Intensive Care Unit Suffer from Severe Lack of Sleep Associated with Loss of Normal Melatonin Secretion Pattern, *Am J Med Sci*, 317 (1999) 278-281.
192. Siegel J. Brainstem mechanisms generating REM sleep. Dans: Kryger M, Roth T, Dement WC, editors. *Principals and Practice of Sleep Medicine*; 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000. p. 112–133.
193. Sitaram N. et Gillin J. The Effects of Naloxone on Human Sleep, *Brain Res*, 244 (1982) 387-392.
194. Smith M. et Haithornthwaite J. How do Sleep Disturbance and Chronic Pain Inter-Relate? Insights from the Longitudinal and Cognitive-Behavioral Clinical Trials Literature. *Sleep Med Rev*, 8 (2004) 119-32.
195. Stein C, Machelska H, Schafer M. Peripheral Analgesic and Anti-inflammatory Effects of Opioids. *Z Rheumatol*. 2001; 60: 416-24.
196. Steriade M. Basic Mechanisms of Sleep Generation. *Neurology*, 42 (1992) 9-18.
197. Steriade M. et McCarley R. *Brainstem Control of Wakefulness and Sleep*, Plenum Press, New York, 1990.
198. Tavakkol A, Elder J, Griffiths C, Cooper K, Talwar H, Fisher G, Keane K, Foltin S, Voorhees J. Expression of Growth Hormone Receptor, Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-1) and IGF-1 Receptor Mrna and Proteins in Human Skin. *J Invest Dermatol*, 99 (1992)343-9.

199. Thakkar M, Mallick BN. Effect of REM Sleep Deprivation on Rat Brain Acetylcholinesterase. *Pharmacol Biochem Behav*, 39 (1991) 211-4.
200. Topf M., Bookman M., Arand D. Effects of Critical Care Unit Noise on the Subjective Quality of Sleep, *J Adv Nurs*, 24 (1996) 545-551.
201. Tryon W. Activity and Sleep. Dans: Activity Measurement in Psychology and Medicine. Bellack A et Hersen M (Eds) Plenum Press, New York, 1991, pp 149-95.
202. Tufik S, Troncone LR, Braz S, Silva-Filho AR, Neumann BG. Does REM Sleep Deprivation Induce Subsensitivity of Presynaptic Dopamine or Postsynaptic Acetylcholine Receptors in the Rat Brain? *Eur J Pharmacol*, 140 (1987)215-9.
203. Ulmer J.F.: Burn pain management: a guideline-based approach. *J Burn Care Rehabil*, 19 (1998) 151-159.
204. Van Cauter E, Plat L. Physiology of Growth Hormone Secretion during Sleep. *J Pediatrics*. 128 (1996) S32-S37.
205. Velluti R. Interactions Between Sleep and Sensory Physiology, *J Sleep Res*, 6 (1997) 61-77.
206. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Lotsikas A, Zachman K, Kales A, Prolo P, Wong ML, Licinio J, Gold PW, Hermida RC, Mastorakos G, Chrousos GP. Circadian Interleukin-6 Secretion and Quantity and Depth of Sleep. *J Clin Endocrinol Metab*. 8 (1999) 2603-7

207. Villablanca J., Harris C., Burgess J., De Andrés I. Reassessing Morphine Effects in Cats: I. Specific Behavioral Responses in Intact and Unilaterally Brain-Lesioned Animals, *Pharmacol Biochem Behav*, 21 (1984) 913-921.
208. Wilson KG, Watson ST, Currie SR. Daily Diary and Ambulatory Activity Monitoring of Sleep in Patients with Insomnia Associated with Chronic Musculoskeletal Pain. *Pain*, 75(1998) 75-84.
209. Wikler A. Clinical and Electroencephalographic Studies on the Effects of Mescaline, N-allylnormorphine and Morphine in Man, *J Nerv Ment Dis*, 120 (1954) 157-175.
210. Wooten V. Medical Causes of Insomnia. Dans: Kryger M.H., Roth T., et Dement W.C. (Eds.), *Principles and Practice of Sleep Medicine*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1994, pp. 509-522.
211. Yaksh T et Wilson P. Spinal Serotonin Terminal System Mediates Antinociception. *J Pharmacol Exp Ther*, 208 (1979) 446-53.

7. ANNEXES

7.1. TRAJET DE LA PÉRIPHÉRIE AUX CENTRES SUPÉRIEURS ET COMPOSANTES DE LA DOULEUR

Le trajet de la douleur

Le trajet du message de la douleur se divise en quatre séquences où il se produit une série de réactions chimiques et électriques. Tout d'abord, la *transduction* sensorielle fait référence à la transformation du stimulus (mécanique, chimique ou thermique) en influx nerveux par des récepteurs spécialisés (ou nocicepteurs). Par la suite, les nocicepteurs *transmettent* l'influx nerveux vers le SNC en trois étapes : de la périphérie à la moelle épinière, de la moelle épinière au tronc cérébral et au thalamus, et du thalamus au cortex. Il est important de noter ici que nombreuses substances chimiques (*e.g.* substance P, prostaglandine, bradykinine) peuvent activer ou sensibiliser les nocicepteurs. Le système antérolatéral médulaire constitue le mode principal de transport des informations nociceptives vers les centres supérieurs. Il est composé de deux voies principales : spinothalamique et spinoréticulothalamique. La voie spinothalamique origine principalement de la couche I de la moelle qui contient les fibres A delta (responsables de la douleur rapide et bien localisée) qui projettent directement vers les noyaux thalamiques latéraux et ensuite vers le cortex sensoriel. La voie spinoréticulothalamique se compose de fibres C qui transmettent douleur lente et diffuse. Les synapses s'articulent avec les noyaux de la formation réticulée du tronc cérébral et les noyaux thalamiques médians. Ces afférences sont ensuite transmises vers le cortex frontal et le système limbique (c.f. revues dans Marchand, 1998; Bausbaum et Jessell, 2000). Il est important de noter qu'il existe aussi d'autres voies ascendantes. Celles-ci incluent les faisceaux spino-parabrachio-amygdalien (Bernard et Besson 1990), spino-parabrachio-hypothalamique (Bester et coll., 1995) et spino-hypothalamique (Giesler et coll., 1994).

La troisième étape correspond à la *modulation* de la douleur, et fait référence au contrôle inhibiteur qui est exercé sur les neurones qui transmettent l'information nociceptive. Par exemple, il existe un système inhibiteur descendant qui provient de stimulations nociceptives (nommé contrôles inhibiteurs diffus induits par des stimulations nociceptives). Ce système met en jeu la substance PAG, le noyau raphé magnus et les cornes postérieures de la moelle (Basbaum et Fields, 1984; Fields et Heinricher, 1985; Basbaum et Jessell, 2000). Il est important de noter que les centres supérieurs du SNC jouent aussi un rôle important dans la modulation de la douleur (voir Marchand, 1998 pour revue complète). Finalement, une fois que le stimulus douloureux ait parcouru l'ensemble du système nerveux, l'interprétation personnelle ou la *perception* de la douleur se fait à partir d'expériences personnelles (Marchand, 1998).

7.2. MÉCANISMES PHYSIOLOGIQUES ET CARACTÉRISTIQUES DES STADES DE SOMMEIL

Systèmes régulateurs éveil-sommeil hypothalamique et du tronc cérébral

Il est généralement reconnu que l'état d'éveil dépend de l'activité des neurones de la formation réticulée du tronc cérébral. Ces neurones forment le système réticulaire activateur ascendant, dont les composantes sont le locus coeruleus (LC), le raphé dorsal (RD) et le noyau tuberomammillaire (TMN), les noyaux tegmentaires latéro-dorsaux (LDT) et les noyaux tegmentaires pédonculopontins (PPT). Les neurones de ce système projettent au thalamus, d'où ces neurones projettent à leur tour à différents niveaux du cortex et produisent l'activation corticale de l'état d'éveil. Les neurones du tronc cérébral projettent aussi à l'hypothalamus et au cerveau antérieur basal, et finalement, projettent au cortex et participent au maintien de l'éveil du cortex cérébral (Mignot et coll., 2002).

Des études récentes (voir Mignot et coll., 2002, España et Scammell, 2004 pour revues complètes) ont montré l'importance des régions pré-optiques ventro-latérales de l'hypothalamus (VLPO) (activité GABAergique-galaninergique) et de l'hypothalamus latéral (hypocrétine-orexine) dans l'activité du système ascendant activateur, et que ces régions pourraient servir de « commutateur du sommeil » sous l'influence de l'horloge circadienne. Le VLPO aurait un effet inhibiteur, tandis que l'hypothalamus latéral aurait un effet activateur, puisque la destruction du VLPO et celle de l'hypothalamus médian provoquent respectivement de l'insomnie ou la narcolepsie (décrit dans Mignot et coll., 2002).

La transition entre le SNP et le SP est, pour sa part, attribuée aux interactions réciproques monoaminergiques-cholinergiques du tronc cérébral, tandis que la transition entre les états d'éveil et de sommeil est plutôt attribuée à la synchronisation et la désynchronisation des circuits thalamo-corticaux. Le LC (adrénergique), le RD (sérotonergique) et le TMN (histaminique) sont actifs durant l'éveil, moins actifs durant le SNP et inactifs durant le SP. L'activité cholinergique du tronc (notamment le LDT-PPT) est élevée durant l'éveil et le SP. Ainsi, l'activité monoaminergique et cholinergique serait responsable de la désynchronisation du EEG durant l'éveil et le SP. La synchronisation des circuits thalamo-corticaux produit les fuseaux (ondes EEG sinusoïdales fusiformes et rapides) et les ondes lentes durant le SNP. Fait intéressant dans le cadre des relations entre la douleur et le sommeil et des mécanismes physiologiques sous-jacents, il a été suggéré que cette synchronisation serait essentielle pour bloquer l'input sensoriel durant le sommeil (Pace-Schott et coll., 2002).

Caractéristiques des différents stades de sommeil

Stades	% durée de sommeil	Activité EEG	Activité EMG	Activité EOG	Activité ECG
Éveil	--	Ondes à basse amplitude et haute fréquence alpha (8-12Hz) et beta (13-30 Hz).	Élevée	Intense	Variable
SNP (léger) Stade 1	10%	Ondes à amplitude basse, fréquence haute-moyenne et désynchronisation alpha (10-12Hz) et theta (4-8Hz).	Élevée-Modérée	Roulements lents	+ lent que l'éveil
Stade 2	50%	Ondes à amplitude moyenne, alpha plus lent (8-10 Hz) et theta + présence de complexes K et de fuseaux.	Modérée	Lente	+ lent que l'éveil
SLP Stade 3 Stade 4	10-20%	Ondes à haute amplitude, basse fréquence delta (0.5-4 Hz).	Modérée-faible	Absente	+lent et régulier
SP	20-25%	Ondes à fréquence haute et mixte et désynchronisée (absence de delta).	Très faible-atonie	Rapide et phasique	Variable

Légende : EEG : Électroencephalographique, EMG : Électromyographique, EOG : Électrooculographique, ECG : Electrocardiographique, SNP : sommeil non-paradoxal, SLP : sommeil lent profond, SP : sommeil paradoxal.

Complexes K : onde EEG bi-triphasique à haute amplitude (>75 V) qui dure >0,5 seconde, Fuseaux : onde EEG sinusoïdale, fusiforme et rapide (12-14 Hz). Voir Carskadon et Dement (2000) pour revue complète.

Résumé des mécanismes physiologiques et neurochimiques proposés du sommeil et de l'éveil

Mécanismes physiologiques Éveil-sommeil	Mécanismes neurochimiques Éveil-sommeil	Régulation circadienne Éveil-sommeil
<p>ÉVEIL: dépend principalement du fonctionnement du système réticulaire ascendant activateur du tronc cérébral.</p> <p>SNP: dépend du cerveau antérieur basal.</p> <p>SP: dépend des noyaux tegmentaires latéro-dorsaux et pédonculopontins.</p>	<p>ÉVEIL: Noradrénaline corticale (et dopamine et acétylcholine) des terminaisons nerveuses du tronc cérébral.</p> <p>SNP: maintenu par les neurones GABA du cerveau antérieur basal</p> <p>SP: initié par acétylcholine qui active les neurones pontins</p>	<p>Le réglage (timing) du sommeil (et non la durée) est régulé par l'horloge circadienne du noyau suprachiasmatique. L'horloge biologique fonctionne sur une base de 24,2 heures et elle influence la propension à l'éveil et au sommeil, la durée du sommeil et elle règle aussi plusieurs processus physiologiques qui interagissent avec le sommeil (<i>e.g.</i> la régulation de la température).</p>

Pour revue complète voir Espana et Scammell (2004) et Mignot (2002). Données présentées à partir de: *Basics of Sleep Behavior* (1997) *WebSciences International and Sleep Research Society*: www.sleephomepages.org/sleepsyllabus

7.3. PHARMACOLOGIE DES OPIOÏDES ET MÉCANISMES ANALGÉSQUES

Pharmacologie des opioïdes et mécanismes analgésiques

Il a été proposé que la morphine produit un effet analgésique en activant un système de modulation de douleur endogène, comprenant trois familles distinctes de peptides endogènes, soit les encéphalines, les dynorphines et les beta-endorphines et plus récemment la nociceptine (ou orphanine FQ) (Bausbaum et Jessell, 2000; Rang et coll., 2003; Chauvin et Beaulieu, 2005). Ces substances endogènes semblent fonctionner comme neurotransmetteurs et modulateurs de la transmission de la douleur. Ainsi, la morphine produit un effet analgésique en imitant l'action de ces substances opioïdergiques endogènes (Pasero et coll., 1999; Bausbaum et Jessell, 2000).

L'efficacité analgésique des opioïdes (*i.e.* toutes substances synthétiques et endogènes qui ont des effets similaires à la morphine et qui sont antagonisées par la naloxone) vient du fait qu'ils se lient avec les récepteurs associés à la modulation de la douleur. Ainsi, lorsqu'un agoniste, comme la morphine, se lie avec un de ces récepteurs, il se produit en effet analgésique. Les trois grands types classiques des récepteurs liés à la modulation de la douleur ont été nommés mu (Yasuda et coll., 1993), delta (Evans et coll., 1992; Kieffer et coll., 1992) et kappa (Chen et coll., 1993). Il est important de noter qu'il existe aussi un quatrième récepteur ORL1 (Opioid Receptor Like 1), mais son appartenance aux récepteurs opioïdes est en partie controversée (Chauvin et Beaulieu, 2005) et donc cette section se limite aux types de récepteurs plus classiques. Les agents analgésiques opioïdergiques ont tous un effet agoniste sur un ou plusieurs des récepteurs mu, kappa et delta. Les agonistes purs (*i.e.*

morphine) ont une affinité pour les récepteurs mu et moins pour les récepteurs kappa et delta (Bailey et coll., 2000).

Les récepteurs associés à la modulation de la douleur sont principalement situés dans le système nerveux central (SNC) mais on les retrouve aussi dans le système nerveux périphérique. En fait, ces récepteurs sont localisés à des endroits spécifiques pour exercer un contrôle central et périphérique des voies de la douleur. Au niveau du SNC, ils sont particulièrement abondants dans les régions impliquées dans la transmission et la modulation de la nociception, comme la matière grise périaqueducatale (PAG) et la corne dorsale de la moelle épinière (Marchand 1998; Bausbaum et Jessell, 2000). Plus particulièrement, les récepteurs opioïdes sont situés au niveau des voies descendantes inhibitrices, mais aussi sur les voies ascendantes de la douleur décrites ci-haut dans l'annexe 7.1 (Rang et coll., 2003, Chauvin et Beaulieu 2005; Fields 2004).

Au niveau spinal, il y a une grande concentration des récepteurs opioïdes au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière (Mansour et coll., 1995). Cette région est importante puisque les transmetteurs (ou nocicepteurs) qui apportent l'information nociceptive de la périphérie aboutissent au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière, et libèrent des neurotransmetteurs et médiateurs de la nociception (adénosine triphosphate, glutamate, et particulièrement la substance P). Ainsi, les opioïdes produisent une analgésie en inhibant les terminaux centraux des neurones afférents et

par conséquent, empêchent la libération de ces substances (Chauvin et Beaulieu 2005; Pasero et coll., 1999).

Les récepteurs opioïdiques ont également été retrouvés sur les terminaisons périphériques des neurones afférents primaires. Les opioïdes produisent ainsi un effet analgésique local et bloquent la libération de substances pro-nociceptives et pro-inflammatoires (*e.g.* substance P, bradykinin, prostaglandines, histamine) en se liant aux récepteurs dans les cellules nerveuses périphériques (Pasero et coll., 1999; Stein et coll., 2001). Finalement, il a aussi été suggéré que les opioïdes pourraient réduire la composante affective de la douleur, reflétant ainsi une action au niveau supraspinale, possiblement dans la région du système limbique (Marchand 1998; Pasero et coll., 1999; Rang et coll., 2003).

7.4. MODALITÉ D'ENREGISTREMENT, ALGORITHME UCSD ET ACTIGRAMMES DES SUJETS

Modalités d'enregistrement de l'ACT et Algorithme UCSD

Mini-Motionlogger Movement Quantification Modalities

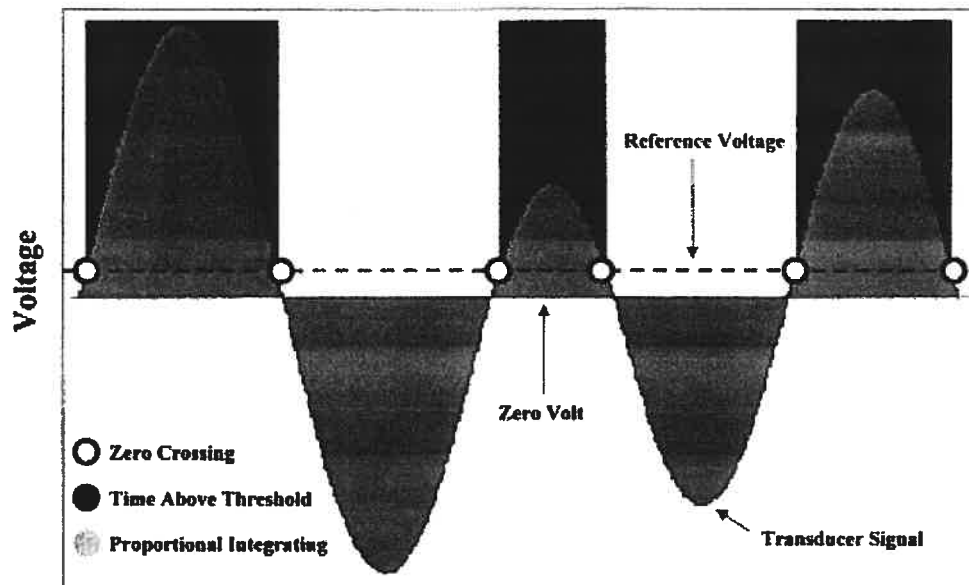


Diagramme illustrant les trois modalités d'enregistrement d'un actigraphe Mini-Motionlogger. (Jean-Louis et coll., 2001)

Dans le mode **Zero-Crossing (ZCM)**, chaque fois que le signal croise le seuil (zéro), il y a un décompte de l'activité (étendue : 0-255), qui est mesuré et gardé en mémoire pour chaque époque.

Pour le mode **Time-Above-Threshold (TAT)**, le signal est comparé avec le voltage de référence et un décompte (étendue : 0-255) est produit et emmagasiné chaque dixième de seconde pour la période durant laquelle le signal demeure au-dessus du seuil. Le mode TAT est plutôt utilisé pour l'activité durant la journée puisqu'il est perçu comme un indicateur de la vigueur de l'activité.

Dans le mode **Proportional-Integrating (PIM)**, l'aire sous le signal analogue est mesuré pour chaque époque, et l'accumulation du décompte (étendue: 0-60000) est emmagasiné. Le mode PIM mesure l'intensité du mouvement chaque dixième de seconde.

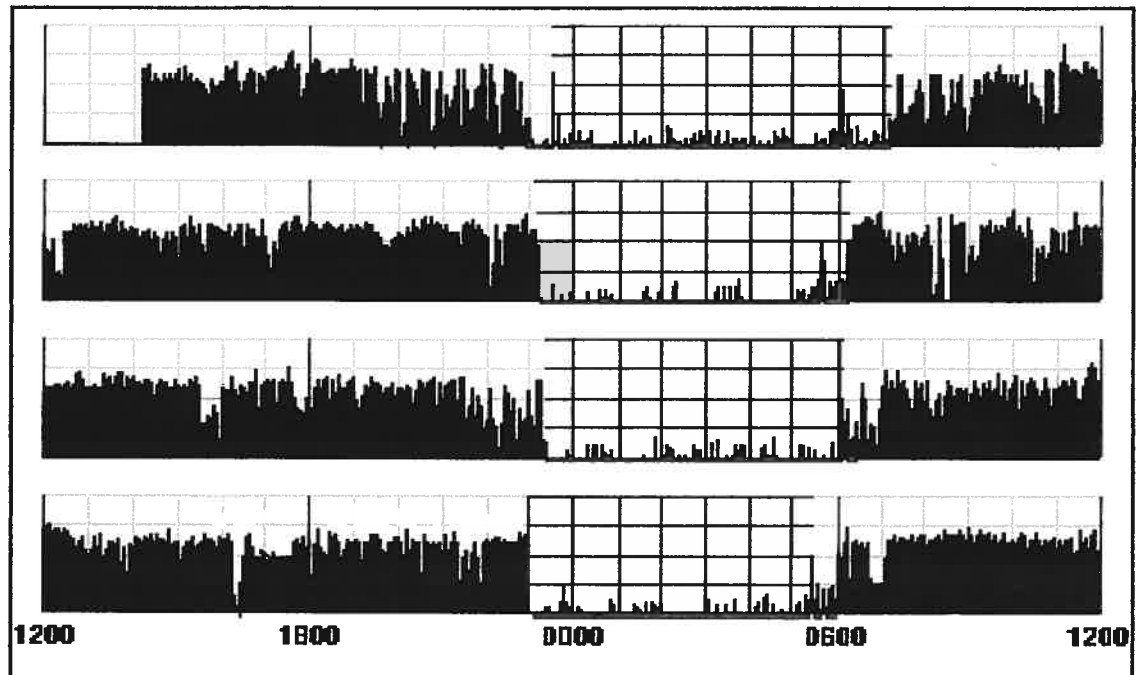
Algorithme UCSD pour scorer le sommeil:

$$D = P(0.010A_{-4} + 0.015A_{-3} + 0.028A_{-2} + 0.031A_{-1} + 0.085A_0 + 0.015A_{+1} + 0.010A_{+2})$$

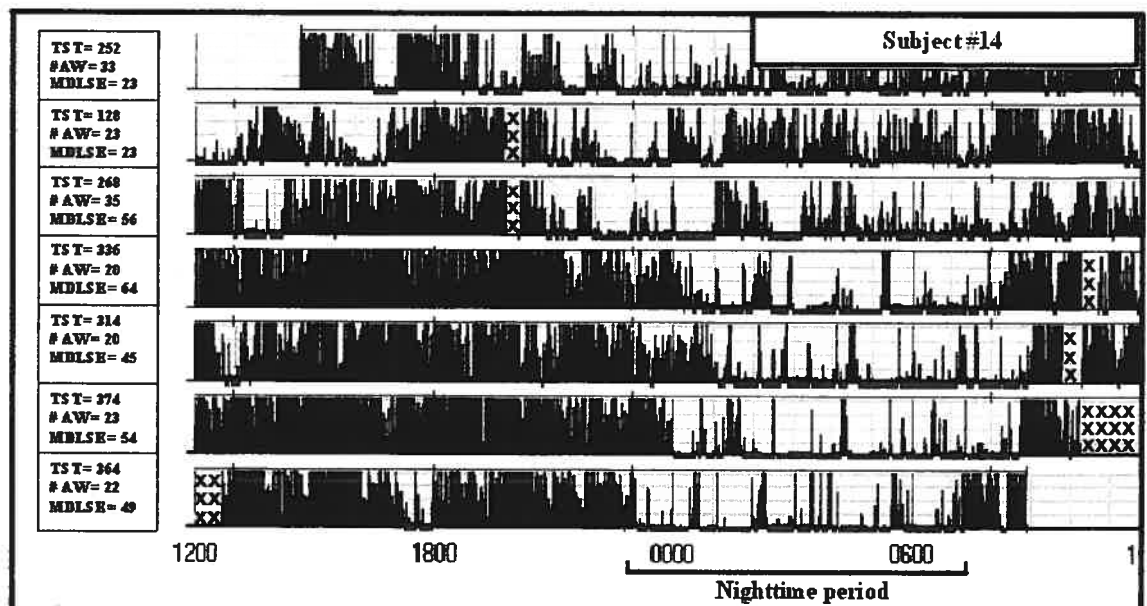
$D < 1$ est scoré comme sommeil, $D \geq 1$ est scoré comme éveil, P est le coefficient relié au mode d'enregistrement. A_{-4} à A_{+2} indique que l'activité est scorée selon les quatre minutes précédentes, et les deux minutes suivant la minute en question (D).

Comparaison de l'actigramme d'un sujet normal et d'un patient brûlé

a) Sujet normal



b) Patient brûlé



7.5. DESCRIPTION DES STATISTIQUES DE L'ARTICLE 1

Méthode statistique utilisée dans l'étude 1

Les modèles traditionnels d'analyses de régression qui permettent d'étudier les relations entre diverses variables présupposent que les observations obtenues sur chacune de ces variables sont indépendantes les unes des autres—*i.e.*, qu'elles proviennent de sujets différents. Or, ce postulat est très limitatif notamment lorsque la population étudiée est particulièrement restreinte (comme c'était le cas dans la présente étude) et lorsque des mesures sont répétées dans le temps chez cette même population. Au fil des années, ont toutefois été développés des modèles d'analyse qui permettent de tenir compte de ces contraintes—*i.e.*, nombre limité de sujets et interdépendance de certaines observations. Nous avons donc opté pour un tel type de modèle où la stratégie d'analyse permet d'inclure les données obtenues à chaque jour chez chaque patient et d'ainsi augmenter le nombre d'unités d'observations qui peuvent être utilisées au moment de l'évaluation statistique des interrelations sommeil-douleur-analgésie. Ainsi, comme nos données ne sont pas indépendantes (plusieurs nuits pour un même sujet), il fallait utiliser une méthode statistique qui tienne compte du fait que les données sont dépendantes pour un même sujet (INTRA-SUJET), et indépendantes entre les sujets (INTER-SUJETS).

Dans le cas d'un échantillon constitué de plusieurs mesures dans le temps provenant d'un seul individu, il est possible d'effectuer des analyses de type autorégressive d'ordre 1 (type AR (1)) (Johnston 1984, p.304). Pour ce type de régression, on présuppose que la dépendance entre les données diminue de manière exponentielle dans le temps (c-à-d, les données obtenues de la journée 1 sont

fortement lié à la journée 2, moins avec la journée 3, et presque pas liées avec les données de la journée 4 et ainsi de suite). Toutefois, puisqu'il y a plusieurs sujets dans notre échantillon, il fallait aussi tenir compte de l'indépendance entre chaque sujet. Nous avons donc eu recours à l'équipe de statisticiens de l'Université de Montréal qui ont ajusté un modèle de régression en utilisant l'équation des moindres carrés généralisés $y = X\beta + u$ (Johnston 1984, p.291) dont la structure d'erreur était de type autoregressive d'ordre 1 (type AR(1)) pour un sujet, et indépendante entre chaque sujets. La sélection du modèle de régression a été faite manuellement selon une approche de type « backward ».

Ainsi, la technique statistique utilisée a permis de respecter les postulats de base de l'indépendance des données entre les sujets, et d'un lien décroissant exponentielle pour les données d'un même sujet. Ces analyses ont été effectuées avec la procédure mixte de SAS qui permet d'estimer le modèle de régression en conservant tous les sujets sans faire d'imputation pour les données manquantes. Bien que le nombre de sujets qui participaient dans cette étude était petit, le nombre total d'unités d'observations (nombre de patients X nombres de nuits) était suffisant pour effectuer les analyses. Règle générale, pour une analyse de régression, 10 observations par paramètres (10 :1) sont nécessaires pour assurer la stabilité du modèle. Dans la présente étude, il y avait un minimum de 20 à 25 observations par paramètre inclus dans les modèles de régression, ce qui est suffisant pour assurer la stabilité du modèle de chaque régression.

7.6. RÉSULTATS OBTENUS AVEC LES MESURES SUBJECTIVES DE SOMMEIL DANS L'ÉTUDE 1

Résultats obtenus avec les mesures subjectives de sommeil dans l'étude 1

Les résultats des mesures subjectives de sommeil recueillies dans l'étude 1 n'ont pas été rapportés dans la version finale du manuscrit pour des raisons de parcimonie compte tenu de la quantité importante des données. Sont rapportés dans la section suivante les résultats obtenus sur ces diverses mesures, et pour des fins de comparaison, les résultats obtenus lors de notre première étude dans le cadre du programme de maîtrise (Raymond et coll., 2001) ont également été inclus. La seconde section permet d'examiner les corrélations entre données objectives de sommeil (données actigraphiques) et les mesures subjectives rapportées par les patients lors de l'étude 1. Enfin les sections 3 et 4 rapportent les corrélations entre les mesures subjectives de sommeil, les cotes d'intensité de douleur de même que la médication administrée.

1. Comparaison des mesures subjectives de l'étude 1 et de l'étude de maîtrise.

Les mesures subjectives du sommeil utilisées étaient les mêmes pour ces deux études; les participants des deux études devaient estimer à leur réveil, la durée de leur sommeil et le nombre de réveils durant la nuit et aussi la qualité de leur sommeil selon une échelle visuelle analogique (EVA). Les EVA des deux études mesuraient 10 cm et avaient pour extrême gauche « très mal dormi » et pour extrême droit « très bien dormi ». Même si aucune analyse statistique comparative n'a pu être effectuée, il est tout de même possible de constater une grande similarité entre les données obtenues dans ces deux études quant à la durée totale du sommeil rapportée par les patients, le nombre de réveils et la qualité du sommeil perçue. Les données présentées ci-dessous

ont été moyennées (jours X sujets) afin d'obtenir une variable pour chaque sujet, tandis que l'étendue représente les données individuelles.

MESURES SUBJECTIVES

Étude 1 (doctorat) N = 16	Moyenne	ET	Étendue
Durée totale du sommeil (min)	408,5	84,5	0 – 720
Nombre de réveils	3,4	2,6	0 – 20
Qualité du sommeil (EVA)	5,6	1,5	0 – 10
Étude Pain 2001 (maîtrise) N = 28			
Durée totale du sommeil (min)	360	130	60 – 630
Nombre de réveils	4,3	4,7	0 – 35
Qualité du sommeil (EVA)	5,4	2,6	0 – 10

2. Corrélations entre les résultats obtenus avec les mesures objectives (ACT) et subjectives

Il convient ici de noter que la présente étude n'a pas été conçue pour comparer ou évaluer de façon formelle les relations entre des mesures objectives de sommeil obtenues à l'aide d'une méthodologie actigraphique et des mesures qualitatives (ou estimés subjectifs) fournies par les patients. Les données présentées ci-dessous ne le sont qu'à titre informatif et doivent donc être examinées avec prudence.

Pour ce faire, des analyses corrélationnelles de Pearson entre les mesures subjectives (durée totale, #réveils, EVA qualité, EVA satisfaction) et objectives (durée totale, #réveils, #réveils longs, durée des réveils, durée des épisodes de sommeil) pour chacune des nuits de l'étude ont été effectuées. Bien que ce type de corrélations demande des variables indépendantes, les analyses ont été effectuées dans le but de

vérifier s'il existait un lien entre les variables subjectives et objectives lors de la même nuit. De plus, puisque les analyses de régression (présentées dans la première étude et décrite dans l'annexe 7.5) ont été effectuées pour tenir compte de chacune des nuits (indépendamment du sujet), nous avons utilisé la même logique pour effectuer ces corrélations. Les résultats montraient que les variables subjectives du sommeil étaient toutes corrélées entre elles dans le sens prévu, c'est-à-dire, la durée totale du sommeil était corrélée de façon négative avec le nombre de réveils et de façon positive avec les mesures de qualité et de satisfaction ($p < 0.01$). De même, les variables objectives étaient aussi toutes corrélées entre elles ($p < 0.01$). Les analyses corrélationnelles ont révélé une relation significative positive entre les variables de la durée totale du sommeil obtenue de manière subjective et objective ($r = 0,36$; $p = 0,02$). Il n'y avait pas de relations significatives entre les autres mesures subjectives et objectives du sommeil.

Ces résultats ne sont pas surprenants puisque les écarts entre les moyennes des mesures subjectives et ACT étaient importants. En effet, les patients rapportaient en moyenne 3,8 réveils par nuit, tandis que les mesures ACT révélaient en moyenne 25,8 réveils et 11,7 longs réveils (> 5 min) par nuit. Ces résultats sont relativement similaires à ceux obtenus par Wilson et collaborateurs (1998) qui ont, eux aussi, observé un grand écart entre les mesures relatives au nombre total de réveils. Ces auteurs ont trouvé que bien que les mesures subjectives et d'ACT dévoilaient des perturbations de sommeil (PS) importantes chez leurs patients insomniaques souffrant de douleur chronique, certains paramètres du sommeil, notamment le nombre de

réveils, différaient significativement selon la méthode d'évaluation (#réveils subjectifs = 4 vs #réveils ACT = 19).

Des résultats similaires ont aussi été rapportés chez des sujets sains. En effet, Lockley et collaborateurs (1999) ont comparé les mesures ACT avec des mesures subjectives chez 49 sujets (#nuits = 1062), et ils ont observé des corrélations significatives entre les variables de durée de sommeil ($r = 0,57$), tandis que les corrélations entre les variables de transition comme le nombre de réveil ($r = 0,06$) la durée des réveils ($r = 0,22$) et la latence au sommeil ($r = -0,12$) étaient plutôt faibles. Il est possible que l'ACT détecte des mouvements et des réveils dont les sujets n'ont pas conscience, et par conséquent, ils rapportent seulement les réveils dont ils se souviennent, et ce, malgré les réveils de longue durée (> 5 min). Il est important de noter que, selon l'étude de Kushida et collaborateurs (2001), la différence entre le nombre de réveils rapportés par les sujets ($\text{moy} = 3,4 \pm 3,4$) et le nombre de réveils détectés avec des mesures PSG ($\text{moy} = 33,1 \pm 20$) est aussi, sinon plus importante.

3. Prédiction des mesures d'intensité de douleur à partir des mesures subjectives de sommeil

Les analyses de régression effectuées avec les mesures ACT ont révélé que de longues périodes d'éveil durant la nuit et de nombreux réveils étaient tous deux prédicteurs de douleurs plus intenses durant la nuit en question, et le lendemain au réveil et durant les procédures thérapeutiques. Nous avons effectué les mêmes séries d'analyses de régression (décrites dans l'annexe 7.5) avec les mesures subjectives du

sommeil. Il est à noter qu'il y avait plusieurs données manquantes pour les données subjectives puisque les patients étaient seulement interviewés durant les jours de la semaine (comparativement aux mesures ACT), et donc, les résultats obtenus doivent être examinés avec prudence. Les analyses de régression ont dévoilé qu'une mauvaise nuit de sommeil en terme de qualité subjective (EVA) était en mesure de prédire une douleur plus intense durant la nuit ($p < 0.001$) (même résultat qu'avec les mesures ACT). Aussi, les patients qui étaient satisfaits de leur nuit de sommeil (sur l'EVA) rapportaient moins de douleur le matin à leur réveil ($p < 0.0001$). Une relation similaire était également observée entre les mesures de l'intensité de la douleur durant les procédures thérapeutiques et de satisfaction du sommeil, mais la relation n'atteignait pas le seuil de signification ($p = 0.07$). En résumé, les résultats observés avec les mesures subjectives de sommeil vont dans la même direction que ceux obtenus avec les mesures objectives. Ainsi, une mauvaise qualité du sommeil et le degré d'insatisfaction qu'en tiraient les patients étaient associés à des douleurs plus intenses.

4. Prédiction des mesures subjectives de sommeil à partir des mesures de douleur– et de médication

Rappelons que les résultats obtenus avec les mesures ACT montraient que l'intensité de la douleur au repos et durant les procédures thérapeutique permettait de prédire la durée et le niveau de fragmentation du sommeil la nuit suivante. Les mêmes séries d'analyses de régression ont été effectuées pour prédire, cette fois-ci, les impressions du sommeil des patients. Les résultats n'ont dévoilé aucune relation

significative entre l'intensité de la douleur et la qualité du sommeil subjective. Encore une fois, ces résultats sont possiblement attribuables au nombre restreint des données pour les mesures subjectives du sommeil. En effet, le nombre d'observations utilisables pour ces analyses se limitait à 37, comparativement à un N entre 73 et 145 pour les analyses objectives et entre 100 et 140 pour l'étude de maîtrise.

Pour ce qui est des relations entre le sommeil et la médication analgésique et sédatrice administrée, les résultats avec les mesures ACT indiquaient que les patients dormant moins bien recevaient plus de médication analgésique durant la nuit et pendant la journée du lendemain, et en retour, les patients recevant plus de médication analgésique durant la journée voyaient leur sommeil davantage perturbé la nuit suivante. Les mêmes analyses de régression faites avec les mesures subjectives de sommeil n'ont révélé aucun résultat significatif, et ce, bien que le nombre d'observations utilisées lors de ces analyses était plus élevé ($N = 87$) que dans les analyses précédentes. La seule exception était qu'une dose plus élevée de médication sédatrice durant la journée était en mesure de prédire une meilleure qualité de sommeil (EVA) la nuit suivante ($p = 0.04$). Cette relation est la même que celle obtenue avec les mesures ACT. Il est difficile d'expliquer les raisons pour lesquelles nous n'avons pas détecté de relation significative entre les mesures subjectives du sommeil et la médication analgésique. Rappelons que nous avons aussi observé des résultats contradictoires quant à la direction de cette relation dans les résultats de l'étude de maîtrise et ceux obtenus dans l'étude avec l'ACT (voir section 5.1.3 de la Discussion).

Davantage d'études sont de toute évidence nécessaire pour comprendre la nature de la relation entre la médication analgésique et la qualité du sommeil en situation clinique.

En résumé, la comparaison des données obtenues avec les mesures objectives et subjectives de sommeil que ce soit dans le cadre du présent travail ou de celui de maîtrise révèle une certaine consistance dans le profile des résultats notamment en ce qui a trait à la direction entre la relation entre la qualité du sommeil et l'intensité de la douleur. Cette même tendance a aussi été observée pour la relation entre le sommeil et la médication sédatrice.

7.7. ORDRE DES CONDITIONS EXPÉRIMENTALES DE L'ARTICLE 2

Ordre des conditions expérimentales de l'article 2 :

Acute Use of Morphine Perturbs Sleep Architecture in Healthy Young Adults

Sujets	Nuit	Conditions expérimentales
1	1	Placebo
	2	de Base
	3	Morphine
2	1	de Base
	2	Morphine
	3	Placebo
3	1	Morphine
	2	Placebo
	3	de Base
4	1	Placebo
	2	de Base
	3	Morphine
5	1	de Base
	2	Morphine
	3	Placebo
6	1	Morphine
	2	Placebo
	3	de Base
7	1	Morphine
	2	Placebo
	3	de Base

7.8. INDEX DE QUALITÉ DU SOMMEIL DE PITTSBURGH

INDEX DE QUALITÉ DU SOMMEIL DE PITTSBURGH (IQSP 1.0)

NOM : _____ # SUJET : _____

DATE : _____

Instructions :

Les questions suivantes font référence à vos habitudes de sommeil au cours du dernier mois seulement. Vos réponses devraient correspondre aux meilleures estimations possibles pour la majorité des jours et des nuits au cours du dernier mois. S'il vous plaît, répondez à toutes les questions.

1. Durant le dernier mois, à quelle heure vous êtes-vous couché(e)?
Heure habituelle de coucher : _____
2. Durant le dernier mois, combien de temps (en min.) avez-vous pris pour vous endormir à chaque soir?
Nombre de minutes : _____
3. Durant le dernier mois, à quelle heure vous êtes-vous levé(e) le matin?
Heure habituelle de lever : _____
4. Durant le dernier mois, combien d'heures de sommeil avez-vous eu par nuit?
(Ceci peut-être différent du nombre d'heure passé au lit)?
Nombre d'heures de sommeil par nuit : _____

Pour chacune des questions suivantes, cocher la meilleure réponse. S.V.P., répondez à toutes les questions.

5. Durant le dernier mois, combien de fois avez-vous eu de la difficulté à dormir parce que vous...

a) ne pouviez pas vous endormir à l'intérieur de 30 minutes.

Pas durant le dernier mois : _____ Moins d'une fois par semaine : _____ Une ou deux fois par semaine : _____ 3 fois ou plus par semaine : _____

b) vous réveilliez au milieu de la nuit ou tôt le matin.

Pas durant le dernier mois : _____ Moins d'une fois par semaine : _____ Une ou deux fois par semaine : _____ 3 fois ou plus par semaine : _____

c) deviez vous lever pour aller à la salle de bain.

Pas durant le dernier mois : _____ Moins d'une fois par semaine : _____ Une ou deux fois par semaine : _____ 3 fois ou plus par semaine : _____

mois : _____ semaine : _____ semaine : _____ semaine : _____

d) ne pouviez pas respirer facilement.

Pas durant le dernier Mois d'une fois par Une ou deux fois par 3 fois ou plus par
mois : _____ semaine : _____ semaine : _____ semaine : _____

e) toussiez ou ronfliez bruyamment.

Pas durant le dernier Mois d'une fois par Une ou deux fois par 3 fois ou plus par
mois : _____ semaine : _____ semaine : _____ semaine : _____

f) aviez froid.

Pas durant le dernier Mois d'une fois par Une ou deux fois par 3 fois ou plus par
mois : _____ semaine : _____ semaine : _____ semaine : _____

g) aviez trop chaud.

Pas durant le dernier Mois d'une fois par Une ou deux fois par 3 fois ou plus par
mois : _____ semaine : _____ semaine : _____ semaine : _____

h) aviez fait de mauvais rêves.

Pas durant le dernier Mois d'une fois par Une ou deux fois par 3 fois ou plus par
mois : _____ semaine : _____ semaine : _____ semaine : _____

i) ressentiez de la douleur.

Pas durant le dernier Mois d'une fois par Une ou deux fois par 3 fois ou plus par
mois : _____ semaine : _____ semaine : _____ semaine : _____

j) autre(s) raison(s), s.v.p. décrivez :

À quelle fréquence durant le dernier mois avez-vous eu de la difficulté à dormir pour cette raison?

Pas durant le dernier Mois d'une fois par Une ou deux fois par 3 fois ou plus par
mois : _____ semaine : _____ semaine : _____ semaine : _____

6. Durant le dernier mois, comment évalueriez-vous la qualité globale de votre sommeil?

Très bien _____ Plutôt bien _____ Plutôt mal _____ Très mal _____

7. Durant le dernier mois, combien de fois avez-vous pris une médication (avec ou sans ordonnance) pour vous aider à dormir?

Pas durant le dernier mois : _____ semaine : _____ semaine : _____ semaine : _____

8. Durant le dernier mois, combien de fois avez-vous eu de la difficulté à rester éveillé pendant que vous conduisiez, mangiez ou vous engagiez dans une activité sociale?

Pas durant le dernier mois : _____ semaine : _____ semaine : _____ semaine : _____

9. Durant le dernier mois, jusqu'à quel point avez-vous eu de la difficulté à maintenir suffisamment d'enthousiasme pour compléter vos activités?

Aucun : _____ Léger : _____ Quelque peu : _____ Beaucoup : _____

10. Avez-vous un partenaire de lit ou de chambre?

- a) Pas de partenaire de lit ou de chambre. _____
- b) Partenaire ou colocataire dans une autre chambre. _____
- c) Partenaire dans la même chambre, mais pas le même lit. _____
- d) Partenaire dans le même lit. _____

Si vous avez un partenaire de lit ou de chambre, demandez-lui ou elle combien de fois dans le dernier mois vous avez...

a) ronflé bruyamment.

Pas durant le dernier mois : _____ semaine : _____ semaine : _____ semaine : _____

b) eu de longues pauses entre les respirations pendant votre sommeil.

Pas durant le dernier mois : _____ semaine : _____ semaine : _____ semaine : _____

c) eu des contractions ou des secousses dans les jambes pendant votre sommeil.

Pas durant le dernier Moins d'une fois par Une ou deux fois par 3 fois ou plus par
mois : _____ semaine : _____ semaine : _____ semaine : _____

d) eu des épisodes de désorientation ou de confusion durant le sommeil.

Pas durant le dernier Moins d'une fois par Une ou deux fois par 3 fois ou plus par
mois : _____ semaine : _____ semaine : _____ semaine : _____

e) eu d'autres agitations pendant que vous dormiez. S.v.p., décrire :

Pas durant le dernier Moins d'une fois par Une ou deux fois par 3 fois ou plus par
mois : _____ semaine : _____ semaine : _____ semaine : _____

7.9. ACCORD DES COAUTEURS ET PERMISSION DES ÉDITEURS

7.10. DESCRIPTION DE L'APPORT DE CHACUN DES COAUTEURS

DESCRIPTION DE L'APPORT DE CHACUN DES COAUTEURS

Article 1 I Raymond et M. Choinière. *Relation sommeil - douleur: que peuvent nous apprendre les patients hospitalisés pour des brûlures?* Publié dans Douleur et Analgésie.

Pour cet article, mon rôle était d'effectuer, en collaboration avec D^r Choinière, la recension des écrits et de rédiger le manuscrit.

Article 2 I Raymond, S Ancoli-Israel et M. Choinière. *Pain, analgesia and sleep disturbances in adults hospitalized for burn injuries*. Accepté pour publication dans Sleep Medicine.

Dans le cadre de cette étude, mon rôle était à la fois de formuler les hypothèses de recherche, d'élaborer le protocole expérimental, d'effectuer la collecte des données, d'analyser et interpréter les résultats et d'écrire le manuscrit. Dr Sonia Ancoli-Israel agissait comme collaboratrice dans l'analyse et l'interprétation des données. Dr Manon Choinière agissait comme chercheure principale et directrice du programme de recherche

Article 3 I Raymond, Gilles Lavigne, Pierre Mayer et M. Choinière. *Acute Use of Morphine Perturb Sleep Architecture in Healthy Young Adults*. Soumis à Sleep

Comme pour le manuscrit précédent, j'ai formulé des hypothèses, rédigé le protocole expérimental, effectué la collecte des données, procédé à l'analyse des résultats, à leur interprétation et à la rédaction du manuscrit. Dr Gilles Lavigne et Dr Mayer agissaient comme collaborateurs et ont participé à l'analyse et l'interprétation des résultats de même qu'à la révision du manuscrit. Dr Manon Choinière agissait comme chercheure principale et directrice du programme de recherche

**7.11. ARTICLE DE RECHERCHE RÉDIGÉ DURANT LE PROGRAMME DE
MAÎTRISE**



Quality of sleep and its daily relationship to pain intensity in hospitalized adult burn patients

Isabelle Raymond^{a,b}, Tore A. Nielsen^b, Gilles Lavigne^b, Christiane Manzini^b, Manon Choinière^{a,*}

^a*Burn Center, Hôtel-Dieu du Centre hospitalier de l'Université de Montréal 3840 St-Urbain, Montreal, Québec H2W 1T8, Canada*

^b*Centre d'étude du sommeil, Hôpital Sacré-Cœur de Montréal, Montreal, Québec, Canada*

Received 8 September 2000; received in revised form 18 January 2001; accepted 24 January 2001

Abstract

Sleep disturbances are frequently reported in victims following burn injuries. This prospective study was designed to assess sleep quality and to examine its daily relationship to pain intensity within the first week of hospitalization. Twenty-eight non-ventilated patients were interviewed during 5 consecutive mornings (number of observations = 140) to collect information about perceived quality of sleep (visual analogue scale, number of hours, number of awakenings, presence of nightmares). Pain intensity was assessed at rest (nighttime, morning, during the day) and following therapeutic procedures using a 0–10 numeric scale. Seventy-five percent of patients reported sleep disturbances at some point during the study although, in most patients, sleep quality was not consistently poor. Pooled cross-section regression analyses showed significant temporal relationships between quality of sleep and pain intensity such that a night of poor sleep was followed by a significantly more painful day. Pain during the day was not found to be a significant predictor of poor sleep on the following night. These results support previous findings that perceived quality of sleep following burn injury is poor. Moreover, they show a daily relationship between quality of sleep and acute burn pain in which poor sleep is linked to higher pain intensity during the day. © 2001 International Association for the Study of Pain. Published by Elsevier Science B.V. All rights reserved.

Keywords: Sleep quality; Acute pain; Burns; Hospitalization

1. Introduction

Hospitalized patients often complain of sleep disturbances (Jones et al., 1979; Lauri et al., 1997). These may be caused by a variety of exogenous factors such as environmental noise, bright lighting and repetitive staff interventions, or endogenous factors such as delirium, post-traumatic stress symptoms, depression, general anxiety, stress, inability to lie comfortably and pain (Miller et al., 1976; Rosenberg et al., 1994; see Phillips and Cousins, 1986; Wooten, 1994 for reviews).

Although the functions of sleep still remain unknown, it is widely thought to be a necessary restorative and energy conservation process (Zepelin and Rechtschaffen, 1974; Adam and Oswald, 1983; Berger and Phillips, 1995). Therefore, poor sleep can have serious detrimental effects on health and recovery from illness. Sleep deprivation can lead to sleepiness, increased fatigue, negative mood and

periods of misperception and disorientation (Johnson, 1969; Bonnet, 1994; Totterdell et al., 1994). It can also produce a decrease in the secretion of growth hormone (Takahashi et al., 1968; Sassin et al., 1969) which promotes anabolic activity, regulates body growth and stimulates tissue restoration (Adam and Oswald, 1977). Poor sleep may also be a contributing factor in lowering pain threshold, thereby altering pain perception (Cooperman et al., 1934; Ross, 1965; Johnson, 1969; Bonnet, 1994; Lentz et al., 1999).

Most research investigating relationships between sleep and pain has focused on either chronic pain patients (Pilowsky et al., 1985; Atkinson et al., 1988; Mahowald et al., 1989; Moldofsky 1993; Affleck et al., 1996; Drewes et al., 1998; Morin et al., 1998; Smith et al., 2000) or healthy volunteers exposed to experimental pain stimulation (Drewes et al., 1997; Lavigne et al., 2000). Whether pain and poor sleep are causally linked remains unknown (Lavigne et al., 2001). Nevertheless, taken together, such studies support the notion of an intimate relationship between chronic pain and poor sleep where pain may lead to sleep difficulties which, in turn, may exacerbate pain. To

* Corresponding author. Tel.: +1-514-843-2611 ext. 4052; fax: +1-514-843-2773.

our knowledge, no study has investigated these relationships in acute pain situations in hospitalized patients.

Patients hospitalized for burn injuries experience severe pain on a daily basis. Pain is not only associated with the burn injury itself, but also with daily therapeutic procedures such as dressing changes, debridement and physiotherapy. Although sleep disturbances have often been observed in hospitalized burn patients (Miller et al., 1976; Blumenfeld and Reddish, 1987; Courtemanche and Robinow, 1989; Silva et al., 1991; Helm, 1992; Ehde et al., 1999), very few studies have investigated the frequency and duration of these problems. There have been reports that burn patients are sleep deprived (Dotson et al., 1986) and have persistent sleep disturbances such as insomnia, frightening dreams and nightmares (Kravitz et al., 1993; Lawrence et al., 1998). Only one study (Gottschlich et al., 1994) measured sleep objectively with polysomnography in burn patients noting a decrease of rapid eye movement sleep and an almost total absence of slow-wave sleep. However, this study was limited to a small sample ($n = 11$) of children who were mechanically ventilated.

In light of the above findings, we suspect that a large proportion of patients who are hospitalized for burn injuries suffer from sleep difficulties, that these disturbances can lead to increased pain intensity, and that increased pain intensity, in turn, can affect sleep quality. The goal of the present study was thus to measure interrelationships between sleep quality and pain intensity among a sample of adult burn patients during the first week following admission to hospital.

2. Methods

2.1. Subjects

Adult patients were recruited among successive admissions to the burn centers of the Hotel-Dieu du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) and the Centre hospitalier affilié universitaire de Québec (CHA)- Pavillon St-Sacrement, between 1998 and 1999. Patients were selected for participation in this study if they were admitted within 72 h of their burn injuries, expected to be hospitalized for at least 7 days, conscious, alert, and capable of answering questionnaires in French. Because of age-related changes in sleep architecture, participants over 50 years old were excluded. Patients requiring assisted mechanical ventilation or suffering from a diagnosed active neurological, substance abuse and/or psychiatric disorders (i.e. depression, chronic insomnia) were excluded.

Forty patients fitting the selection criteria were approached. Of these, 33 consented to participate. Five patients were subsequently dropped because of intubation ($n = 1$), amputation ($n = 1$), delirium related to alcohol withdrawal ($n = 2$), and voluntary withdrawal from the

study ($n = 1$), leaving a total sample size of 28 patients who completed the study.

2.2. Procedure

The protocol was approved by the Ethics Committee of both institutions. Patients were approached within 96 h of their injuries by the first investigator (I.R.) or one of the trained research assistants to explain the procedures of the study. Patients signed the consent form and were then administered the *Sleep Questionnaire for Adults* to identify pre-existing sleep disturbances.

During the 5 following days, structured interviews were conducted every morning between 05:00 and 07:30 just after the patient woke up. These were to collect information on sleep during the preceding night, dream content (data not reported here) and pain levels. Interviews lasted 10–15 min and were taped on microcassette. Whether the patient stayed in a private or semi-private room each night was also noted. During the day, the treating nurse assessed pain levels at rest every 4 h with a 0–10 intensity scale routinely employed on the burn unit. In addition, the first investigator or the research assistant met with the patient within 30 min following a dressing change or other painful therapeutic procedures to assess average pain level with the same numerical pain scale.

2.3. Measures

2.3.1. Pre-existing sleep problems

Pre-existing sleep disturbances were assessed with the Sleep Questionnaire for Adults (SQA; VitalAire Healthcare/Santé and Canadian Sleep Society, document FR BR 29, 1998). This 22-item self-report questionnaire, constructed by an expert committee of the Canadian Sleep Society, identifies symptoms of insomnia and several parasomnias.

2.3.2. Quality of sleep

Subjective ratings of sleep quality were obtained with four measures. (1) The patients were asked to rate how they had slept the previous night using a visual analogue scale (VAS) (Scott and Huskisson, 1976; McDowell and Newell, 1996) consisting of a 10-cm horizontal line where the leftmost extreme corresponded to 'slept very poorly' and the rightmost to 'slept very well'. Also, patients estimated (2) the total number of hours slept, (3) the number of awakenings during the night and (4) the presence or absence of nightmares. Although subjective ratings of sleep quality are not as reliable as objective polysomnographic (PSG) measures, it has been reported that patients' estimates of sleep parameters shift in the same direction as objective measures (Lewis, 1969; Baekeland and Hoy, 1971) and that sleep quality VAS scores parallel changes detected with PSG recordings (Terzano and Parrino, 1992; Terzano et al., 1997). Moreover, facial burns prevent the use of electrodes for PSG recordings in most burn patients.

2.3.3. Pain

Pain intensity was measured with a 0–10 numeric scale where 0 represented ‘no pain at all’ and 10 ‘unbearable pain’. Numerical rating scales are sensitive, reliable and simple to apply (Jensen et al., 1986; Guyatt et al., 1987; Jensen and Karoly 1992; Cleeland and Ryan 1994).

2.4. Medication and other medical information

Analgesic medication was administered to the patients according to a standardized protocol in both burn centers. Every patient was provided with two prescriptions, one for pain at rest (background pain) and one for pain during therapeutic procedures such as dressing changes (procedural pain). The first prescription consisted of a continuous intravenous (i.v.) infusion or oral sustained-release formulation of morphine along with rescue doses given as needed. Procedural pain was controlled with i.v. bolus of morphine or oral short-acting morphine. Pain intensity, measured every 4 h at rest and after each painful therapeutic procedure was charted in patients’ medical files and used to adjust their analgesic medication. Anxiolytic medication consisted of lorazepam or oxazepam and was administered as needed during the day, at bedtime and/or during the night.

A research nurse reviewed all patients’ medical charts to record information about analgesic and anxiolytic medications administered on data collection days (type, dose, route). The analgesic medication data were transformed into morphine equivalent doses using an oral/parenteral ratio of 2:1 (American Pain Society, 1999). Information about burn type and severity (expressed in percent of total body surface area) was also extracted from medical charts.

2.5. Data analysis

Patients’ characteristics, medication data and sleep and pain measures were analyzed with descriptive statistics. Data obtained as continuous variables are presented as mean \pm SD. Pooled cross-section regression analyses (Dielman, 1989) were conducted with the Econometrics computer program to examine interrelationships between sleep quality and pain intensity in a temporal sequence across the 5 days. This statistical method is based on ordinary least-squares regression while removing autocorrelations unique to each cross section (i.e. subjects). This adjustment allows each within-subjects observation to be treated as an independent assessment, thereby generating a much larger sample and increasing statistical power.

3. Results

3.1. Patient characteristics

Twenty-four men and four women aged between 17 and 50 years (34.8 ± 10.0) completed the study. Burn size varied from 3.5 to 64%, with an average TBSA of

$15.5\% \pm 13.5$ and average length of hospitalization of 16.6 ± 9.7 days (range 5–40). Burns were all due to thermal injuries except for three that were caused by electrical ($n = 2$) and chemical ($n = 1$) agents.

3.2. Sleep quality

On average, data collection began 39.9 h (± 21.2) following the burn injury. Thirty-six percent of the patients reported pre-existing insomnia symptoms on the SQA. None reported any prior medical condition that was likely to influence sleep reports. Eight patients slept in a private room for the duration of the study, 11 in a semi-private room whereas the others slept in both types of room. Patients reported sleeping an average of 6 h per night (± 2.1), with frequent awakenings (4.3 ± 4.7). Thirty-nine percent of patients reported at least one nightmare during the study period. Scores on the sleep quality VAS ranged from 0 to 10 (5.4 ± 2.6). For descriptive purposes, the VAS ratings were recorded in the following three categories: poor sleep (0–4), average sleep (4.1–6) and good sleep (6.1–10). Frequencies for these categories are shown in Fig. 1. It can be seen that most patients (93%) experienced at least one night of good sleep and 75% experienced at least one night of poor sleep during the 5 days of the study.

Sleep quality VAS scores, hours of sleep and number of awakenings were all significantly ($P < 0.01$), though moderately, correlated in the expected directions, that is, patients reporting better sleep on the VAS also tended to report more hours of sleep and fewer awakenings (see Table 1). The average number of nightmares was significantly correlated only with the number of awakenings.

3.3. Pain intensity

Fig. 2 shows the mean pain levels reported by patients at different times of the day during the 5 study days. When these scores were averaged across the study period and submitted to analysis of variance (one-way with repeated measures) and post hoc mean comparisons (Tukey HSD test), the pain levels during therapeutic procedures (4.2 ± 2.0) as well as during the night (3.9 ± 2.6) were found to be significantly higher than those reported at rest (2.5 ± 1.3 ; $P = 0.0002$ and $P = 0.0006$, respectively) and upon awakening (2.8 ± 1.7 ; $P = 0.0007$ and $P = 0.0091$, respectively); ($F = 12.077$; $P < 0.0001$).

3.4. Medication

Morphine was administered to all patients except one who was also given fentanyl due to uncontrollable side effects of morphine. The fentanyl doses were transformed into morphine equivalents ($100 \mu\text{g}$ of fentanyl = 10 mg of morphine) (American Pain Society, 1999). In all cases, analgesic medication was administered by i.v. route. Seven patients were switched from i.v. to the oral route during the study period. Across the 5 days of the study,

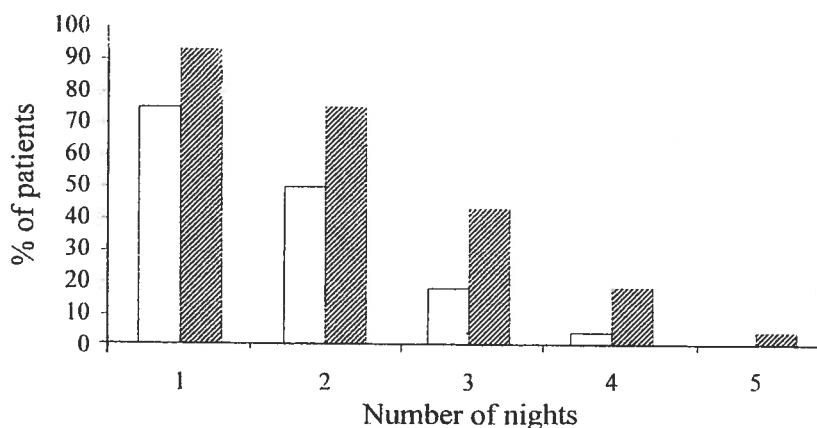


Fig. 1. Percentage of patients reporting good and poor sleep across the 5 days of the study. Open bar, poor sleep; hatched bar, good sleep.

patients received an average of 58.3 ± 36.4 mg of morphine per day for controlling pain at rest and during therapeutic procedures. When the amount of morphine given for procedural pain was excluded from the calculation, a slight but statistically significant difference was found between the quantities of morphine given at rest during the day and at night ($t = 3.4$; $P < 0.001$). The mean dose given per hour was slightly higher during the day (2.5 ± 1.8 mg/h) than at night (2.0 ± 1.5 mg/h). Approximately two-thirds of the patients were given anxiolytic medication (0.5–2.0 mg of lorazepam or 15–30 mg of oxazepam) at some point during the study period (5% only during the day, 32% only at bedtime or during the night, 63% at both times).

3.5. Interrelationships between pain and sleep

Two sets of pooled cross-section analysis were carried out to examine the interrelationships between sleep and pain. The first set was aimed at predicting sleep quality. Separate analyses were conducted for three sleep variables, i.e. sleep quality VAS, estimated hours of sleep and number of awakenings. Independent variables were: pain intensity during the night and during the previous day (at rest and during therapeutic procedures), morphine dosage (in mg) and benzodiazepine administration (yes/no) at night and during the previous day, and whether or not the patient slept in a private room. Age, burn severity (TBSA) and prior sleep disturbances were also included in the model. Results of the regression analysis and partial correlations are summarized in Table 2. Not all patients completed all rating

scales at each time of observation therefore sample size varied between 100 and 140 observations depending on the variable. Bonferroni adjustments were applied to the primary outcome of the regression analyses to control alpha inflation. Throughout the first set of analyses, $P < 0.017$ was used as the threshold for statistical significance. High pain levels at night showed the strongest association with poor sleep quality. Furthermore, patients who received higher doses of morphine during the night tended to report better sleep. None of the variables assessing pain intensity earlier in the day predicted sleep quality.

Table 3 shows the results of the second set of analyses aimed at predicting pain intensity. Independent variables entered into the model were the sleep variables measured during the night: sleep quality VAS, hours of sleep, number of awakenings, and report of nightmares (yes/no), along with the other predictors included in the previous analysis. Separate regression analyses were conducted for pain during the night, and pain upon awakening, at rest and during therapeutic procedures measured on the following day. Again, Bonferroni adjustments were applied to the primary outcome and throughout this second set, $P < 0.0125$ was used as the threshold for statistical significance.

Reports of prior sleep disturbances showed the strongest association with higher levels of pain during the night, upon awakening, and during therapeutic procedures. High pain scores at night and during the day were predicted by either low scores on the sleep VAS, more awakenings or by the absence of nightmares. Patients who reported more pain during the night received more morphine and those who

Table 1
Pearson correlations between sleep variables^a

	Sleep quality VAS	No. of hours	No. of awakenings	Nightmares
Sleep quality VAS	—	—	—	—
No. of hours	0.607*	—	—	—
No. of awakenings	−0.266*	−0.324*	—	—
Nightmares	−0.109	−0.058	0.301*	—

^a VAS, visual analogue scale. * $P < 0.01$.

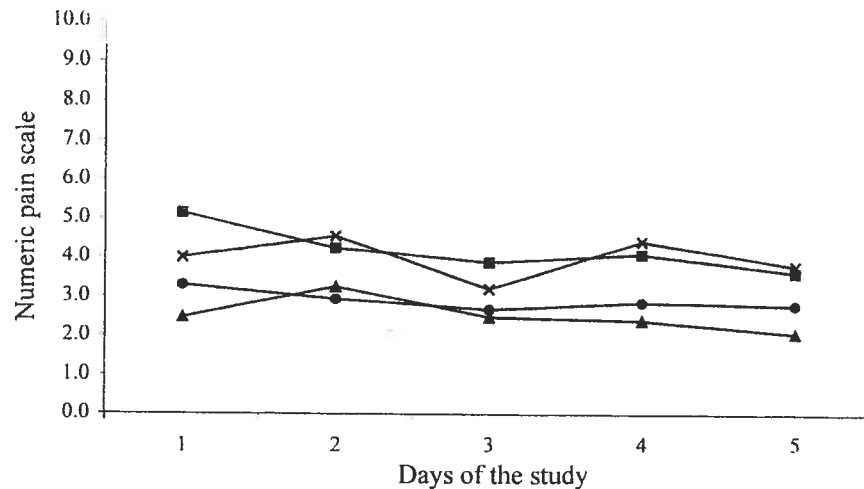


Fig. 2. Mean pain levels across the 5 days of the study. ▲, pain at rest; ●, pain upon awakening; ■, pain during procedures; ×, pain during the night.

reported more pain at rest and during therapeutic procedures received benzodiazepines more often during the day.

4. Discussion

This study is the first to demonstrate interrelationships between pain and sleep in patients hospitalized for burn injuries. Sleep disturbances were observed in about 75% of the patient sample, confirming earlier observations with hospitalized patients (Dlin et al., 1971; Johns et al., 1974; Orr and Stahl, 1977; Broughton and Baron, 1976; Jones et al., 1979; Kavey and Altshuler, 1979; Aurell and Elmqvist, 1985; Lauri et al., 1997). However, in most patients, sleep quality was not consistently poor. Almost all patients reported at least one good night of sleep and close to 50% reported as many as three good nights across the 5-day duration of the study. The diminished sleep quality that was observed did not appear to be related to pre-existing sleep disturbances (e.g. insomnia symptoms). All patients,

with or without a history of sleep problems, reported poor sleep at one time or another during the first week of hospitalization.

Results from the regression analyses revealed that nighttime pain was a selective determinant of poor sleep. The intensity of pain reported during the night predicted poor sleep on all measures whereas daytime pain intensities at rest and during therapeutic procedures did not. Daytime pain in chronic pain patients (e.g. fibromyalgia) has been reported to affect sleep on the following night (Affleck et al., 1996). Therefore, it is possible that for hospitalized burn patients the effects of daytime pain on sleep may not become evident until several days or weeks have elapsed. Nevertheless, our finding of a selective effect of nighttime pain on sleep indicates that reduction of pain during the night may promote better sleep, as patients who received more analgesic medication did also report better sleep. Even if opioids have been shown to have a negative effect on sleep (Kay et al., 1969; Moote et al., 1989), this effect was a baseline condition for all patients as they all received

Table 2
Results of pooled cross-section regression analyses, with sleep quality measures as dependent variables^a

	Sleep quality VAS ($r^2 = 0.34$)*		No. of hours ($r^2 = 0.24$)*		No. of awakenings ($r^2 = 0.27$)*	
	Partial r	$P \leq$	Partial r	$P \leq$	Partial r	$P \leq$
Pain during the night	-0.43	0.000001	-0.18	0.051	0.47	0.00000
Pain at rest ^b		NS		NS		NS
Pain during procedures ^b		NS		NS		NS
Morphine dosage: nighttime	0.24	0.009	0.36	0.00004		NS
Morphine dosage: daytime ^b		NS	-0.18	0.045		NS
Benzodiazepines: nighttime	0.19	0.034		NS		NS
Benzodiazepines: daytime ^b		NS		NS		NS
Type of room		NS		NS		NS
Age		NS		NS		NS
Burn severity		NS		NS		NS
Prior sleep disturbances		NS		NS		NS

^a r^2 = percent of explained variance, * $P \leq 0.017$. NS, not significant.

^b Variables measured on the preceding day.

Table 3

Results of pooled cross-section regression analyses, with pain intensity measures as dependent variables^a

	Pain during the night ($r^2 = 0.48$) ^a		Pain upon awakening ($r^2 = 0.46$) ^a		Pain at rest ($r^2 = 0.38$) ^a		Pain during procedures ($r^2 = 0.58$) ^a	
	Partial r	$P \leq$	Partial r	$P \leq$	Partial r	$P \leq$	Partial r	$P \leq$
Sleep quality VAS ^b	-0.22	0.0176	-0.25	0.00569		NS	-0.26	0.011
No. of hours ^b		NS		NS		NS		NS
No. of awakenings ^b	0.31	0.000562	0.22	0.0159	0.28	0.003		NS
Nightmares ^b	-0.21	0.023		NS		NS	-0.33	0.001
Morphine dosage: nighttime ^b	0.30	0.00078	0.19	0.0349		NS		NS
Morphine dosage: daytime		NS		NS	0.21	0.032	0.22	0.035
Benzodiazepines: nighttime ^b		NS		NS		NS		NS
Benzodiazepines: daytime		NS		NS	0.24	0.012	0.34	0.0007
Type of room ^b		NS	-0.26	0.000034		NS		NS
Age		NS		NS	0.19	0.052		NS
Burn severity		NS		NS		NS		NS
Prior sleep disturbances	0.52	0.00000	0.37	0.0040		NS	0.56	0.00000

^a r^2 = percent of explained variance, * $P \leq 0.0125$.^b Variables measured on the preceding night.

analgesics on a continuous basis, and so poor sleep was probably induced by factors other than analgesic medication.

As expected in burn patients (Perry et al., 1981; Choinière, 1994), pain intensity ratings were significantly higher for procedural pain than they were for background pain during the day. However, patients reported higher levels of background pain during the night than during the day. It is unlikely that this difference was due to the fact that patients received slightly less morphine during the night. Although significant, the difference was small (0.5 mg/h). Rather, the difference may be due to circadian variations in pain perception since pain intensity is known to fluctuate with circadian phase in other pain syndromes (see Labrecque et al., 1997 for review). Another possible explanation is that pain perception may be enhanced by certain exogenous factors only present during the night, e.g. being alone in the dark, less nursing activity in the room. Regardless of the explanation, the present results suggest that extra care be taken to reduce patients' pain during the night, if sleep quality is to be improved.

The present findings also reveal that poor sleep quality was a potent predictor of all aspects of pain in hospitalized burn patients. Poor sleep during the night (low score on the sleep quality VAS, frequent awakenings) was associated with higher pain intensities on the following day. This may indicate that treating sleep disturbances as an adjunct symptom may help to lessen patient suffering during hospitalization. Such treatment may involve simple strategies to improve sleep hygiene (e.g. less noise, fewer awakenings by staff) and better control of pain at night as described in the previous section.

Patients' self-reports of pre-existing sleep disturbances were found to be strong predictors of higher pain intensities on some measures (during the night and during therapeutic procedures). This relationship may reflect a chronic effect of

non-restorative sleep on pain sensitivity and may indicate that non-restorative sleep has an immediate, as well as a chronic, influence on pain perception. It is also possible that the observed relationship between pre-existing sleep problems and pain may simply reflect a general tendency of some patients to complain more or to exaggerate symptoms, whether they be pain- or sleep-related in origin. Measures of hypochondriacal personality attributes may be needed to exclude this possibility in future studies.

An unexpected finding was that nightmare occurrence was predictive of lower pain intensities. There is no ready explanation for this finding, although some possibilities may be proposed. Since nightmares usually arise from long uninterrupted episodes of rapid eye movement (REM) sleep (Hartmann, 1984), it may be that their occurrence is an indirect result of REM sleep rebound reflecting better sleep, REM sleep consolidation, or perhaps sleep consolidation more generally. If subjects are sleeping well enough to experience lengthy nightmares, then perhaps they are drawing benefits from more restorative sleep. Another possibility is that nightmares serve some short-term adaptational function that affects pain perception. Dreaming in general has been proposed to serve a desensitization function (Perlman and Nielsen, 1993); nightmares may be viewed as an intensified form of such desensitization that may alter pain perception.

In summary, our results indicate that: (1) patients hospitalized for burn injuries suffer from sleep disturbances; (2) poorly controlled pain can worsen sleep quality; and (3) sleep disturbances can exacerbate pain during the first week of hospitalization. Although no causal relationships can be drawn from this study, the findings clearly indicate the need for judicious balance in the control of both pain and sleep to alleviate the pain-sleep disruption cycle. Certainly, all measures possible should be taken to improve sleep hygiene and promote sleep which, in turn, may reduce pain intensity the following day. In a complementary fashion,

ion, greater attention to the alleviation of pain at night may directly improve sleep quality.

Acknowledgements

This research was supported by a grant from the Réseau des grands brûlés du Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ) et de la Fondation des pompiers du Québec pour les grands brûlés to M.C. and by a grant from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR) to T.N. We thank Jean-Mathieu Beauregard and Marie-Lynn Doiron Racine for help with data collection and Hélène Lanctôt for having reviewed the medical charts. We are also grateful to Marc Dumont and Jean Paquet for their assistance in the statistical analyses. This project would not have been possible without the collaboration of all patients and staff of the Burn Units and we thank them for their cooperation.

References

- Adam K, Oswald I. Sleep is for tissue restoration. *J R Coll Phys Lond* 1977;11:376–388.
- Adam K, Oswald I. Protein synthesis, bodily renewal and the sleep-wake cycle. *Clin Sci* 1983;65:561–567.
- Afleck G, Urrows S, Tennen H, Higgins P, Abeles M. Sequential daily relations of sleep, pain intensity, and attention to pain among women with fibromyalgia. *Pain* 1996;68:363–368.
- American Pain Society. Principles of analgesic use in the treatment of acute and cancer pain. Glenview, IL: American Pain Society, 1999.
- Atkinson JH, Ancoli-Israel S, Slater MA, Garfin SR, Gillin JC. Subjective sleep disturbance in chronic back pain. *Clin J Pain* 1988;4:225–232.
- Aurell J, Elmqvist D. Sleep in the surgical intensive care unit: continuous polygraphic recording of sleep in nine patients receiving postoperative care. *Br Med J* 1985;290:1029–1032.
- Backeland F, Hoy P. Reported vs recorded sleep characteristics. *Arch Gen Psychiatry* 1971;24:548–551.
- Berger RJ, Phillips NH. Energy conservation and sleep. *Behav Brain Res* 1995;69:65–73.
- Blumenfeld M, Reddish PM. Identification of psychologic impairment in patients with mild-moderate thermal injury: small burn, big problem. *Gen Hosp Psychiatry* 1987;9:142–146.
- Bonnet MH. Sleep deprivation. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. Principles and practice of sleep medicine, vol. 2. Philadelphia, PA: Saunders, 1994, pp. 50–67.
- Broughton R, Baron R. Sleep patterns in the intensive care unit and on the ward after acute myocardial infarction. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1976;45:348–360.
- Choinière M. Pain of burns. In: Wall PD, Melzack R, editors. Textbook of pain, vol. 3. London: Churchill Livingstone, 1994, pp. 523–537.
- Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med* 1994;23:129–137.
- Cooperman NR, Mullin FG, Kleitman N. Studies on the physiology of sleep: XI. Further observations on the effects of prolonged sleeplessness. *Am J Physiol* 1934;107:589–593.
- Courtemanche DJ, Robinow O. Recognition and treatment of the post-traumatic stress disorder in the burn victim. *J Burn Care Rehabil* 1989;10:247–250.
- Dielman TE. Pooled cross-sectional and time series data analysis. New York: Marcel Dekker, 1989.
- Dlin BM, Rosen H, Dickstein K, Lyons JW, Fischer HK. The problem of sleep and rest in the intensive care unit. *Psychosomatics* 1971;12:155–163.
- Dotson CH, Kibbee E, Eland JM. Perception of sleep following burn injury. *J Burn Care Rehabil* 1986;7:105–108.
- Drewes AM, Nielsen KD, Arendt-Nielsen L, Birket-Smith L, Hansen LM. Pain and sleep. The effects of cutaneous and deep pain on the electroencephalogram during sleep – an experimental study. *Sleep* 1997;20:632–640.
- Drewes AM, Svendsen L, Taagholt SJ, Bjerregard K, Nielsen KD, Hansen B. Sleep in rheumatoid arthritis: a comparison with healthy subjects and studies of sleep/wake interactions. *Br J Rheumatol* 1998;37:71–81.
- Ehde DM, Patterson DR, Wiechman SA, Wilson LG. Post-traumatic stress symptoms and distress following acute burn injury. *Burns* 1999;25:587–592.
- Gottschlich MM, Jenkins ME, Mayes T, Khoury J, Kramer M, Warden GD, Kagan R. A prospective clinical study of the polysomnographic stages of sleep after burn injury. *J Burn Care Rehabil* 1994;15:486–492.
- Guyatt GH, Townsend M, Berman LB, Keller JL. A comparison of Likert and visual analogue scales for measuring change in function. *J Chronic Dis* 1987;40:1129–1133.
- Hartmann E. The nightmare: the psychology and the biology of terrifying dreams. New York: Basic Books, 1984.
- Helm PA. Burn rehabilitation: dimensions of the problem. *Clin Plast Surg* 1992;19:551–559.
- Jensen MP, Karoly P. Self-report scales and procedures for assessing pain in adults. In: Turk DC, Melzack R, editors. Handbook of pain assessment. New York: Guilford, 1992, pp. 135–151.
- Jensen MP, Karoly P, Braver S. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain* 1986;27:117–126.
- Johns J, Larger AA, Masterton JP, Dudley HAF. Sleep and delirium after open heart surgery. *Br J Surg* 1974;61:377–381.
- Johnson LC. Psychological and physiological changes following total sleep deprivation. In: Kales A, editor. Sleep physiology and pathology. Philadelphia, PA: Lippincott, 1969, pp. 206–220.
- Jones J, Hoggart B, Withey J, Donaghue K, Ellis BW. What the patients say: a study of reactions to an intensive care unit. *Intens Care Med* 1979;5:89–92.
- Kavey NB, Altshuler KZ. Sleep in herniorrhaphy patients. *Am J Surg* 1979;138:682–687.
- Kay DC, Eisenstein RB, Jasinski DR. Morphine effects on human REM state, waking state and NREM sleep. *Psychopharmacology (Berl)* 1969;14:404–416.
- Kravitz M, McCoy BJ, Tomkins DM, Daly W, Mulligan J, McCauley RL, Robson MC, Herndon DN. Sleep disorders in children after burn injury. *J Burn Care Rehabil* 1993;14:83–90.
- Labrecque G, Karzazi M, Vanier MC. Biological rhythms in pain and analgesia. In: Redfern PH, Lemmer B, editors. Physiology and pharmacology of biological rhythms. New York: Springer-Verlag, 1997, pp. 619–649.
- Lauri S, Lepisto M, Kappeli S. Patients' needs in hospital: nurses' and patients' views. *J Adv Nurs* 1997;25:339–346.
- Lavigne GJ, Zucconi M, Castronovo C, Manzini C. Sleep arousal response to experimental thermal stimulation during sleep in human subjects free of pain and sleep problems. *Pain* 2000;84:283–290.
- Lavigne GJ, Brousseau M, Montplaisir J, Mayer P. Pain and sleep disturbances. In: Lund JP, Lavigne GJ, Dubner R, Sessle B, editors. Orofacial pain: from basic science to clinical management, Chicago, IL: Quintessence, 2001, pp. 139–150.
- Lawrence JW, Fauerbach J, Eudell E, Ware L, Munster AM. Sleep disturbances after burn injury: a frequent yet understudied complication. *J Burn Care Rehabil* 1998;19:480–486.
- Lentz MJ, Landis CA, Rothermel J, Shaver JLF. Effect of selective slow wave sleep disruption on musculoskeletal pain and fatigue in middle aged women. *J Rheumatol* 1999;26:1586–1592.
- Lewis SA. Subjective estimates of sleep: an EEG evaluation. *Br J Psychol* 1969;60:203–208.
- Mahowald MW, Mahowald SR, Bundlie SR, Ytterberg SR. Sleep fragmentation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1989;32:974–983.
- McDowell I, Newell C. Pain measurements. In: McDowell I, Newell C,

- editors. Measuring health. A guide to rating scales and questionnaires, vol. 2. New York: Oxford University Press, 1996. pp. 335–346.
- Miller WC, Gardner N, Mlott SR. Psychological support in the treatment of severely burned patients. *J Trauma* 1976;16:722–725.
- Moldofsky H. Sleep and musculoskeletal pain. In: Voeroy H, Merskey H, editors. Progress in fibromyalgia and myofascial pain. Amsterdam: Elsevier, 1993. pp. 137–148.
- Moote CA, Knill RL, Skinner MI, Rose EA. Morphine disrupts nocturnal sleep in a dose-dependent fashion. *Anesth Anal* 1989;68:S200.
- Morin CM, Gibson D, Wade J. Self-reported sleep and mood disturbances in chronic pain patients. *Clin J Pain* 1998;14:311–314.
- Orr WC, Stahl ML. Sleep disturbances after open heart surgery. *Am J Cardiol* 1977;39:196–201.
- Perlis ML, Nielsen TA. Mood regulation, dreaming and nightmares: Evaluation of a desensitization function for REM sleep. *Dreaming* 1993;3:243–257.
- Perry S, Heidrich G, Ramos E. Assessment of pain by burned patients. *J Burn Care Rehabil* 1981;2:322–326.
- Phillips GD, Cousins MJ. Neurological mechanisms of pain and the relationship of pain, anxiety, and sleep. In: Cousins MJ, Phillips GD, editors. Acute pain management. New York: Churchill Livingstone, 1986. pp. 21–48.
- Pilowsky I, Crettenden I, Townley M. Sleep disturbances in pain clinic patients. *Pain* 1985;23:27–33.
- Rosenberg J, Wilschiodtz G, Pedersen MH, Von Jessen F, Kehlet H. Late postoperative nocturnal episodic hypoxaemia and associated sleep pattern. *Br J Anaesth* 1994;72:145–150.
- Ross JJ. Neurological findings after prolonged sleep deprivation. *Arch Neurol* 1965;12:399–403.
- Sassin JF, Parker DC, Mace JW, Gotlin RW, Johnson LC, Rossman LG. Human growth hormone release: relation to slow-wave sleep and sleep-waking cycles. *Science* 1969;165:513–515.
- Scott J, Huskisson EC. Graphic representation of pain. *Pain* 1976;2:175–184.
- Silva JA, Leong GB, Ferrari MM. Posttraumatic stress disorder in burn patients. *South Med J* 1991;84:530–531.
- Smith MT, Perlis ML, Smith MS, Giles DE, Carmody TP. Sleep quality and presleep arousal in chronic pain. *J Behav Med* 2000;23:1–13.
- Takahashi Y, Kipnis DM, Daughaday WH. Growth hormone secretion during sleep. *J Clin Invest* 1968;47:2079–2090.
- Terzano MG, Parrino L. Evaluation of EEG cyclic alternating pattern during sleep in insomniacs and controls under placebo and acute treatment with zolpidem. *Sleep* 1992;15:64–70.
- Terzano MG, Parrino L, Boselli M, Spaggiari MC, DiGiovanni G, Smerieri A. Sensitivity of cyclic alternating pattern to prolonged pharmacotherapy: a 5-week study evaluating zolpidem in insomniac patients. *Clin Neuropharmacol* 1997;20:447–454.
- Totterdell P, Reynolds S, Parkinson B, Briner RB. Associations of sleep with everyday mood, minor symptoms, and social interaction experience. *Sleep* 1994;17:446–475.
- Wooten V. Medical causes of insomnia. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. Principles and practice of sleep medicine, vol. 2. Philadelphia, PA: Saunders, 1994. pp. 509–522.
- Zepelin H, Rechtschaffen A. Mammalian sleep, longevity, and energy metabolism. *Brain Behav Evol* 1974;10:425–470.